

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2000年12月13日

出 願 番 号

Application Number:

特願2000-379213

出 願 人

Applicant(s):

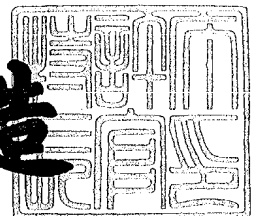
富士写真フイルム株式会社



2001年 9月21日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001-3087540

【書類名】 特許願

【整理番号】 888409

【提出日】 平成12年12月13日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 G01N 21/64

G06T 7/00

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県足柄上郡開成町宮台798番地 富士写真フイルム株式会社内

【氏名】 袴田 正志

【特許出願人】

【識別番号】 000005201

【氏名又は名称】 富士写真フイルム株式会社

【代理人】

【識別番号】 100078031

【氏名又は名称】 大石 皓一

【選任した代理人】

【識別番号】 100099715

【氏名又は名称】 吉田 聡

【選任した代理人】

【識別番号】 100115738

【氏名又は名称】 鷲頭 光宏

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 074148

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

特 2 0 0 0 - 3 7 9 2 1 3

【包括委任状番号】 9907450

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 画像解析方法および装置

【特許請求の範囲】

【請求項1】 特異的結合物質を、基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、形成されたすべてのスポットを光電的に検出して、テンプレートデータを生成し、生成されたテンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成し、前記テンプレートに基づいて、定量解析を実行することを特徴とする画像解析方法。

【請求項2】 目的とする生体由来の物質を標識している蛍光色素とは異なる波長の励起光によって励起可能なテンプレートデータ生成用の蛍光色素を、前記特異的結合物質とともに、前記基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成し、生成された前記テンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成し、前記テンプレートに基づいて、定量解析を実行することを特徴とする請求項1に記載の画像解析方法。

【請求項3】 前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を、前記特異的結合物質とともに、前記基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、蛍光色素によって標識された前記生体由来の物質を前記特異的結合物質にハイブリダイズさせた後、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成し、生成された前記テンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成し、前記蛍光物質を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記生体由来の物質を標識している前記蛍光物質を励起し、前記蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、画像データを生成し、前

記テンプレートに基づいて、定量解析を実行することを特徴とする請求項2に記載の画像解析方法。

【請求項4】 前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を、前記特異的結合物質とともに、前記基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、蛍光色素によって標識された前記生体由来の物質を前記特異的結合物質にハイブリダイズさせた後、前記蛍光物質を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記生体由来の物質を標識している前記蛍光物質を励起し、前記蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、画像データを生成し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成し、生成された前記テンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成し、前記テンプレートに基づいて、定量解析を実行することを特徴とする請求項2に記載の画像解析方法。

【請求項5】 前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を、前記特異的結合物質とともに、前記基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成し、生成された前記テンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成した後、蛍光色素によって標識された前記生体由来の物質を、前記基板上に、前記複数のスポットを形成している前記特異的結合物質にハイブリダイズさせ、前記蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記生体由来の物質を標識している前記蛍光物質を励起し、前記蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、画像データを生成し、前記テンプレートに基づいて、前記画像データの定量すべき関心領域を確定し、定量解析を実行することを特徴とする請求項2に記載の画像解析方法。

【請求項6】 前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素が、ポリマー中に含まれ、前記特異的結合物質を前記ポリマーに含有させて、前記ポリマーを前記基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成し、生成した前記テンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成することを特徴とする請求項2に記載の画像解析方法。

【請求項7】 前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素が、ポリマー中に含まれ、前記特異的結合物質を前記ポリマーに含有させて、前記ポリマーを前記基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、蛍光色素によって標識された前記生体由来の物質を前記特異的結合物質にハイブリダイズさせた後、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成し、生成された前記テンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成し、前記蛍光物質を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記生体由来の物質を標識している前記蛍光物質を励起し、前記蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、画像データを生成し、前記テンプレートに基づいて、定量解析を実行することを特徴とする請求項6に記載の画像解析方法。

【請求項8】 前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素が、ポリマー中に含まれ、前記特異的結合物質を前記ポリマーに含有させて、前記ポリマーを前記基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、蛍光色素によって標識された前記生体由来の物質を前記特異的結合物質にハイブリダイズさせた後、前記蛍光物質を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記生体由来の物質を標識している前記蛍光物質を励起し、前記蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、画像データを生成し、前記テンプレ-

トデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成し、生成された前記テンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成し、前記テンプレートに基づいて、定量解析を実行することを特徴とする請求項6に記載の画像解析方法。

【請求項9】 テンプレートデータ生成用の蛍光色素を含む溶液を、スポッターを用いて、基板上に滴下して、複数のスポットを形成し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成し、生成されたテンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成し、別の基板上に、前記特異的結合物質を含む溶液を、前記スポッターを用いて、滴下して、複数のスポットを形成し、蛍光色素によって標識された前記生体由来の物質を前記特異的結合物質にハイブリダイズさせ、前記蛍光物質を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記生体由来の物質を標識している前記蛍光物質を励起し、前記蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、画像データを生成し、前記テンプレートに基づいて、前記画像データの定量すべき関心領域を確定し、定量解析を実行することを特徴とする請求項1に記載の画像解析方法。

【請求項10】 前記特異的結合物質を、前記基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、光を前記複数のスポットに照射して、前記複数のスポットによって散乱された光を光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成し、生成された前記テンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成することを特徴とする請求項1に記載の画像解析方法。

【請求項11】 前記特異的結合物質を、前記基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、蛍光色素によって標識された前記生体由来の物質を前記特異的結合物質にハイブリダイズさせた後、前記蛍光色素を効率的に励

起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記複数のスポットによって散乱された光を光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成し、生成された前記テンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成し、前記蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記生体由来の物質を標識している前記蛍光物質を励起し、前記蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、画像データを生成し、前記テンプレートに基づいて、前記画像データの定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行することを特徴とする請求項10に記載の画像解析方法。

【請求項12】 前記特異的結合物質を、前記基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、蛍光色素によって標識された前記生体由来の物質を前記特異的結合物質にハイブリダイズさせた後、前記蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記生体由来の物質を標識している前記蛍光物質を励起し、前記蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、画像データを生成し、前記蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記複数のスポットによって散乱された光を光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成し、生成された前記テンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成し、前記テンプレートに基づいて、前記画像データの定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行することを特徴とする請求項10に記載の画像解析方法。

【請求項13】 少なくとも2つの励起光源と、光検出器を備え、前記光検出器によって、蛍光を光電的に検出して、画像データを生成する画像読み取り装置を備え、さらに、特異的結合物質を、基板上に、スポット状に滴下して、形成されたすべてのスポットを、前記画像読み取り装置の前記光検出器が光電的に検出して、生成したテンプレートデータに基づき、定量すべき関心領域を確定するテンプレート生成手段と、前記テンプレート生成手段によって生成された前記テンプレートに基づいて、画像データの定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行する定量解析手段を備えたことを特徴とする画像解析装置。

【請求項14】 前記画像読み取り装置が、目的とする生体由来の物質を標識している蛍光色素とは異なる波長の励起光によって励起可能なテンプレートデ

ータ生成用の蛍光色素が、前記特異的結合物質とともに、基板上に、スポット状に滴下されて形成された複数のスポットに、前記少なくとも2つの励起光源の1つから発せられた励起光を照射して、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、前記光検出器が、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を、光電的に検出することによって、前記テンプレートデータを生成するように構成されたことを特徴とする請求項13に記載の画像解析装置。

【請求項15】 前記画像読み取り装置が、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を、前記特異的結合物質とともに、前記基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成した後、蛍光色素によって標識された前記生体由来の物質を前記特異的結合物質にハイブリダイズさせて得た試料に、前記少なくとも2つの励起光源の一方から、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を照射して、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、前記少なくとも2つの励起光源の他方から、前記蛍光物質を効率的に励起可能な波長の励起光を照射して、前記生体由来の物質を標識している前記蛍光物質を励起するように構成され、前記光検出器が、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を、光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成し、前記蛍光色素から放出された蛍光を、光電的に検出して、画像データを生成するように構成され、前記テンプレート生成手段が、前記テンプレートデータに基づいて、前記テンプレートを生成し、前記定量解析手段が、前記テンプレート生成手段によって生成された前記テンプレートと、前記画像データをフィッティングすることによって、前記画像データの関心領域を確定して、定量解析を実行するように構成されたことを特徴とする請求項14に記載の画像解析装置。

【請求項16】 前記画像読み取り装置が、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を、前記特異的結合物質とともに、前記基板上に、スポット状に滴下して、形成された複数のスポットに、前記少なくとも2つの励起光源の一方から、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を照射して、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、前記光検出器が、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を、光電的に

検出して、前記テンプレートデータを生成するように構成され、前記画像読み取り装置が、さらに、蛍光色素によって標識された前記生体由来の物質を、前記基板上に、前記複数のスポットを形成している前記特異的結合物質にハイブリダイズさせて得た試料に、前記少なくとも2つの励起光源の他方から、前記蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を照射して、前記生体由来の物質を標識している前記蛍光物質を励起し、前記光検出器が、前記蛍光色素から放出された蛍光を、光電的に検出し、画像データを生成するように構成され、前記テンプレート生成手段が、前記テンプレートデータに基づいて、前記テンプレートを生成し、前記定量解析手段が、前記テンプレート生成手段によって生成された前記テンプレートと、前記画像データをフィッティングすることによって、前記画像データの関心領域を確定して、定量解析を実行するように構成されたことを特徴とする請求項14に記載の画像解析装置。

【請求項17】 前記画像読み取り装置が、前記特異的結合物質を含有し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を含むポリマーを、前記基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットが形成された試料に、前記少なくとも2つの励起光源の一方から、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を照射して、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、前記光検出器が、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を、光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成するように構成されたことを特徴とする請求項14に記載の画像解析装置。

【請求項18】 さらに、前記画像読み取り装置が生成したデータを記憶するデータ記憶手段を備え、前記画像読み取り装置が、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を含む溶液を、スポッターを用いて、基板上に、スポット状に滴下して形成された複数のスポットに、前記少なくとも2つの励起光源の一方から、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を照射して、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を、前記光検出器が、光電的に検出して、テンプレートデータを生成し、前記テンプレートデータを前記データ記憶手段に記憶させ、別の基板上に、前記特異的結合物質を含む溶液を、前記スポッ

ターを用いて、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、蛍光色素によって標識された前記生体由来の物質を前記特異的結合物質にハイブリダイズさせて得た試料に、前記少なくとも2つの励起光源の他方から、前記蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を照射して、前記生体由来の物質を標識している前記蛍光物質を励起し、前記蛍光色素から放出された蛍光を、前記光検出器が、光電的に検出して、画像データを生成するように構成され、前記テンプレート生成手段が、前記データ記憶手段に記憶された前記テンプレートデータに基づいて、前記テンプレートを生成し、前記定量解析手段が、前記テンプレート生成手段によって生成された前記テンプレートと、前記画像データをフィッティングすることによって、前記画像データの関心領域を確定して、定量解析を実行するように構成されたことを特徴とする請求項14に記載の画像解析装置。

【請求項19】 前記画像読み取り装置が、前記特異的結合物質を、前記基板上に、スポット状に滴下して形成された複数のスポットに光を照射し、前記光検出器が、前記複数のスポットによって散乱された光を、光電的に検出して、テンプレートデータを生成するように構成され、前記テンプレート生成手段が、前記テンプレートデータに基づいて、前記テンプレートを生成し、前記定量解析手段が、前記テンプレートに基づき、定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行するように構成されたことを特徴とする請求項13に記載の画像解析装置。

【請求項20】 前記画像読み取り装置が、さらに、前記光検出器の前面に励起光の波長の光をカットする取り外し可能なフィルタを備え、前記画像読み取り装置が、前記フィルタが取り外された状態で、前記特異的結合物質を、前記基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成した後、蛍光色素によって標識された前記生体由来の物質を前記特異的結合物質にハイブリダイズさせて得た試料の前記複数のスポットに、前記蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を照射し、前記光検出器が、前記複数のスポットによって散乱された励起光を、光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成するように構成されるとともに、前記フィルタを取りつけた状態で、前記蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を照射して、前記蛍光物質を励起し、前記光検出器が、光電的に検出して、前記蛍光物質から放出された蛍光を、画像データを生成するように構成

され、前記テンプレート生成手段が、前記テンプレートデータに基づいて、前記テンプレートを生成し、前記定量解析手段が、前記テンプレートと、前記画像データをフィッティングすることによって、前記画像データの定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行するように構成されたことを特徴とする請求項 19 に記載の画像解析装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、画像解析方法および装置に関するものであり、さらに詳細には、所望のように、定量すべき関心領域を確定することができ、精度よく、定量解析を実行することのできるマイクロアレイ画像検出システム用の画像解析方法および装置に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

放射線が照射されると、放射線のエネルギーを吸収して、蓄積、記録し、その後、特定の波長域の電磁波を用いて励起すると、照射された放射線のエネルギーの量に応じた光量の輝尽光を発する特性を有する輝尽性蛍光体を、放射線の検出材料として用い、放射性標識を付与した物質を、生物体に投与した後、その生物体あるいはその生物体の組織の一部を試料とし、この試料を、輝尽性蛍光体層が設けられた蓄積性蛍光体シートと一定時間重ね合わせることにより、放射線エネルギーを輝尽性蛍光体に、蓄積、記録し、しかる後に、電磁波によって、輝尽性蛍光体層を走査して、輝尽性蛍光体を励起し、輝尽性蛍光体から放出された輝尽光を光電的に検出して、デジタル画像信号を生成し、画像処理を施して、CRTなどの表示手段上あるいは写真フィルムなどの記録材料上に、画像を再生するように構成されたオートラジオグラフィ画像検出システムが知られている（たとえば、特公平1-60784号公報、特公平1-60782号公報、特公平4-3952号公報など）。

【0003】

蓄積性蛍光体シートを画像の検出材料として使用するオートラジオグラフィ画

像検出システムは、写真フィルムを用いる場合とは異なり、現像処理という化学的処理が不必要であるだけでなく、得られた画像データに画像処理を施すことにより、所望のように、画像を再生し、あるいは、コンピュータによる定量解析が可能になるという利点を有している。

【0004】

他方、オートラジオグラフィ画像検出システムにおける放射性標識物質に代えて、蛍光物質を標識物質として使用した蛍光 (fluorescence) 画像検出システムが知られている。このシステムによれば、蛍光画像を読み取ることにより、遺伝子配列、遺伝子の発現レベル、蛋白質の分離、同定、あるいは、分子量、特性の評価などをおこなうことができ、たとえば、電気泳動させるべき複数のDNA断片を蛍光色素によって標識した後に、複数のDNA断片をゲル支持体上で電気泳動させ、あるいは、蛍光色素を含有させたゲル支持体上で、複数のDNA断片を電気泳動させ、あるいは、複数のDNA断片を、ゲル支持体上で、電気泳動させた後に、ゲル支持体を蛍光色素を含んだ溶液に浸すなどして、電気泳動されたDNA断片を標識し、励起光により、蛍光色素を励起して、生じた蛍光を検出することによって、画像を生成し、ゲル支持体上のDNAを分布を検出したり、あるいは、複数のDNA断片を、ゲル支持体上で、電気泳動させた後に、DNAを変性 (denaturation) し、次いで、サザン・ブロッティング法により、ニトロセルロースなどの転写支持体上に、変性DNA断片の少なくとも一部を転写し、目的とするDNAと相補的なDNAもしくはRNAを蛍光色素で標識して調製したプローブと変性DNA断片とをハイブリダイズさせ、プローブDNAもしくはプローブRNAと相補的なDNA断片のみを選択的に標識し、励起光によって、蛍光色素を励起して、生じた蛍光を検出することにより、画像を生成し、転写支持体上の目的とするDNAの分布を検出したりすることができる。さらに、標識物質により標識した目的とする遺伝子を含むDNAと相補的なDNAプローブを調製して、転写支持体上のDNAとハイブリダイズさせ、酵素を、標識物質により標識された相補的なDNAと結合させた後、蛍光基質と接触させて、蛍光基質を蛍光を発する蛍光物質に変化させ、励起光によって、生成された蛍光物質を励起して、生じた蛍光を検出することによって、画像を生成し、転写支持体上の目的と

するDNAの分布を検出したりすることもできる。この蛍光画像検出システムは、放射性物質を使用することなく、簡易に、遺伝子配列などを検出することができるという利点がある。

【0005】

さらに、近年、スライドガラス板やメンブレンフィルタなどの基板表面上の異なる位置に、ホルモン類、腫瘍マーカー、酵素、抗体、抗原、アプザイム、その他のタンパク質、核酸、cDNA、DNA、RNAなど、生体由来の物質と特異的に結合可能で、かつ、塩基配列や塩基の長さ、組成などが既知の特異的結合物質を、スポッター装置を用いて、滴下して、多数の独立したスポットを形成し、次いで、ホルモン類、腫瘍マーカー、酵素、抗体、抗原、アプザイム、その他のタンパク質、核酸、cDNA、DNA、mRNAなど、抽出、単離などによって、生体から採取され、あるいは、さらに、化学的处理、化学修飾などの処理が施された生体由来の物質であって、蛍光色素などの標識物質によって標識された物質をハイブリダイズさせたマイクロアレイに、励起光を照射して、蛍光色素などの標識物質から発せられた蛍光などの光を光電的に検出して、生体由来の物質を解析するマイクロアレイ画像検出システムが開発されている。このマイクロアレイ画像検出システムによれば、スライドガラス板やメンブレンフィルタなどの基板表面上の異なる位置に、数多くの特異的結合物質のスポットを高密度に形成して、標識物質によって標識された生体由来の物質をハイブリダイズさせることによって、短時間に、生体由来の物質を解析することが可能になるという利点がある。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

マイクロアレイ画像検出システムにあっては、1種類の蛍光色素によって、生体由来の物質を標識し、特異的結合物質にハイブリダイズした量を定量し、あるいは、励起波長の異なる2種類以上の蛍光色素によって、生体由来の物質を標識し、発現差を定量し、コンピュータによって解析するなどの方法により、生体由来の物質が解析されるが、そのためには、いずれの場合にも、定量すべき関心領域を、コンピュータによって確定することが必要である。

【0007】

しかしながら、スポッターを用いて、特異的結合物質をスライドガラス板やメンブレンフィルタなどの基板表面上に滴下する場合、スポッターの滴下誤差に起因して、スライドガラス板やメンブレンフィルタなどの基板表面上の所望の位置に、特異的結合物質を滴下することは一般に困難であり、したがって、1種類または2種類以上の蛍光色素によって標識した生体由来の物質を、特異的結合物質にハイブリダイズさせて、ハイブリダイズした量あるいは発現差を定量し、コンピュータによって解析する場合、標識されていないスポットを光電的に検出することができないため、基板上のどの位置にスポットが形成されているかを判断することができず、その結果、所望のように、定量すべき関心領域を確定することが困難であるという問題があった。

【0008】

したがって、本発明は、所望のように、定量すべき関心領域を確定することができ、精度よく、定量解析を実行することのできるマイクロアレイ画像検出システム用の画像解析方法および装置を提供することを目的とするものである。

【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明のかかる目的は、特異的結合物質を、基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、形成されたすべてのスポットを光電的に検出して、テンプレートデータを生成し、生成されたテンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成し、前記テンプレートに基づいて、定量解析を実行することを特徴とする画像解析方法によって達成される。

【0010】

本発明によれば、特異的結合物質を、基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、形成されたすべてのスポットを光電的に検出して、テンプレートデータを生成し、生成されたテンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成し、テンプレートに基づいて、定量解析を実行するように構成されているから、スポッターの滴下誤差に起因して、スライドガラス板やメンブレンフィルタなどの基板表面上の所望の位置に、特異的結

合物質を滴下することができなくとも、テンプレートデータに基づいて、すべてのスポットの位置を知ることができ、したがって、所望のように、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成して、テンプレートに基づいて、精度よく、定量解析を実行することが可能になる。

【0011】

本発明の好ましい実施態様においては、目的とする生体由来の物質を標識している蛍光色素とは異なる波長の励起光によって励起可能なテンプレートデータ生成用の蛍光色素を、前記特異的結合物質とともに、前記基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成し、生成された前記テンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成し、前記テンプレートに基づいて、定量解析を実行するように構成されている。

【0012】

本発明の好ましい実施態様によれば、目的とする生体由来の物質を標識する蛍光色素とは異なる波長の励起光によって励起可能なテンプレートデータ生成用の蛍光色素を、特異的結合物質とともに、基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、テンプレートデータを生成しているから、特異的結合物質を、基板上に滴下して、形成されたすべてのスポットを正確に光電検出して、テンプレートデータを生成し、こうして生成した前記テンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域が確定するテンプレートを生成し、前記テンプレートに基づいて、定量解析を実行することができ、したがって、所望のように、定量すべき関心領域を確定して、きわめて高精度で、定量解析を実行することが可能になる。

【0013】

本発明のさらに好ましい実施態様においては、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を、前記特異的結合物質とともに、前記基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、蛍光色素によって標識された前記生体由来の物質を前記特異的結合物質にハイブリダイズさせた後、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成し、生成された前記テンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成し、前記蛍光物質を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記生体由来の物質を標識している前記蛍光物質を励起し、前記蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、画像データを生成し、前記テンプレートに基づいて、定量解析を実行するように構成されている。

【0014】

本発明のさらに好ましい実施態様によれば、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を、特異的結合物質とともに、基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、蛍光色素によって標識された生体由来の物質を特異的結合物質にハイブリダイズさせた後、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を複数のスポットに照射して、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、テンプレートデータを生成し、生成されたテンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成し、蛍光物質を効率的に励起可能な波長の励起光を複数のスポットに照射して、生体由来の物質を標識している蛍光物質を励起し、蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、画像データを生成し、テンプレートに基づいて、定量解析を実行するように構成されているから、生体由来の物質を標識している蛍光色素から放出され、光電的に検出される蛍光はすべて、テンプレートデータに含まれているスポットから放出され、したがって、所望のように、定量すべき関心領域を確定する

テンプレートを生成することが可能になり、テンプレートに基づいて、きわめて高精度で、定量解析を実行することが可能になる。

【 0 0 1 5 】

本発明のさらに別の好ましい実施態様においては、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を、前記特異的結合物質とともに、前記基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、蛍光色素によって標識された前記生体由来の物質を前記特異的結合物質にハイブリダイズさせた後、前記蛍光物質を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記生体由来の物質を標識している前記蛍光物質を励起し、前記蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、画像データを生成し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成し、生成された前記テンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成し、前記テンプレートに基づいて、定量解析を実行するように構成されている。

【 0 0 1 6 】

本発明のさらに別の好ましい実施態様によれば、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を、特異的結合物質とともに、基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、蛍光色素によって標識された生体由来の物質を特異的結合物質にハイブリダイズさせた後、蛍光物質を効率的に励起可能な波長の励起光を複数のスポットに照射して、生体由来の物質を標識している蛍光物質を励起し、蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、画像データを生成し、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を複数のスポットに照射して、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、テンプレートデータを生成し、生成されたテンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成し、テンプレートに基づいて、定量解析を実行するように構成されているから、生体由来の物質を標識している蛍光色素から放

出され、光電的に検出される蛍光はすべて、テンプレートデータに含まれているスポットから放出され、したがって、所望のように、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成することが可能になり、テンプレートに基づいて、きわめて高精度で、定量解析を実行することが可能になる。

【0017】

本発明のさらに別の好ましい実施態様においては、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を、前記特異的結合物質とともに、前記基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成し、生成された前記テンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成した後、蛍光色素によって標識された前記生体由来の物質を、前記基板上に、前記複数のスポットを形成している前記特異的結合物質にハイブリダイズさせ、前記蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記生体由来の物質を標識している前記蛍光物質を励起し、前記蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、画像データを生成し、前記テンプレートに基づいて、前記画像データの定量すべき関心領域を確定し、定量解析を実行するように構成されている。

【0018】

本発明のさらに別の好ましい実施態様によれば、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を、特異的結合物質とともに、基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を複数のスポットに照射して、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、テンプレートデータを生成し、生成されたテンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成した後、蛍光色素によって標識された生体由来の物質を、基板上に、複数のスポットを形成している特異的結合物質にハイブリダイズさせ、蛍光色素を効率的に励起可能な波長の

励起光を複数のスポットに照射して、生体由来の物質を標識している蛍光物質を励起し、蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、画像データを生成し、テンプレートに基づいて、画像データの定量すべき関心領域を確定し、定量解析を実行するように構成されているから、生体由来の物質を標識している蛍光色素から放出され、光電的に検出される蛍光はすべて、テンプレートデータに含まれているスポットから放出されたものであり、したがって、所望のように、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成することが可能になり、テンプレートに基づいて、きわめて高精度で、定量解析を実行することが可能になる。

【 0 0 1 9 】

本発明のさらに別の好ましい実施態様においては、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素が、ポリマー中に含まれ、前記特異的結合物質を前記ポリマーに含有させて、前記ポリマーを前記基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成し、生成した前記テンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成するように構成されている。

【 0 0 2 0 】

本発明のさらに別の好ましい実施態様によれば、テンプレートデータ生成用の蛍光色素が、ポリマー中に含まれ、特異的結合物質をポリマーに含有させて、ポリマーを基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を複数のスポットに照射して、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、テンプレートデータを生成し、生成したテンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成するように構成されているから、スポットを高密度に形成するために用いられる粘度の高いポリマーに、特異的結合物質を含有させて、基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成するだけよく、し

たがって、簡易に、テンプレートデータを生成して、生成したテンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成することができ、テンプレートに基づいて、所望のように、定量すべき関心領域を確定することが可能になり、高精度で、定量解析を実行することが可能になる。

【0021】

本発明のさらに好ましい実施態様においては、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素が、ポリマー中に含まれ、前記特異的結合物質を前記ポリマーに含有させて、前記ポリマーを前記基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、蛍光色素によって標識された前記生体由来の物質を前記特異的結合物質にハイブリダイズさせた後、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成し、生成された前記テンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成し、前記蛍光物質を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記生体由来の物質を標識している前記蛍光物質を励起し、前記蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、画像データを生成し、前記テンプレートに基づいて、定量解析を実行するように構成されている。

【0022】

本発明のさらに好ましい実施態様によれば、テンプレートデータ生成用の蛍光色素が、ポリマー中に含まれ、特異的結合物質をポリマーに含有させて、ポリマーを基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、蛍光色素によって標識された生体由来の物質を特異的結合物質にハイブリダイズさせた後、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を複数のスポットに照射して、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、テンプレートデータを生成し、生成されたテンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成し、蛍光物質を効率的に励起可能な波長の励起光を複数のスポットに照射して、生体由来の物質を標識している蛍光物質を

励起し、蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、画像データを生成し、テンプレートに基づいて、定量解析を実行するように構成されているから、スポットを高密度に形成するために用いられる粘度の高いポリマーに、特異的結合物質を含有させて、基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成するだけよく、したがって、簡易に、テンプレートデータを生成して、生成したテンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成することができ、テンプレートに基づいて、所望のように、定量すべき関心領域を確定することが可能になり、高精度で、定量解析を実行することが可能になる。

【0023】

本発明のさらに別の好ましい実施態様においては、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素が、ポリマー中に含まれ、前記特異的結合物質を前記ポリマーに含有させて、前記ポリマーを前記基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、蛍光色素によって標識された前記生体由来の物質を前記特異的結合物質にハイブリダイズさせた後、前記蛍光物質を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記生体由来の物質を標識している前記蛍光物質を励起し、前記蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、画像データを生成し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成し、生成された前記テンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成し、前記テンプレートに基づいて、定量解析を実行するように構成されている。

【0024】

本発明のさらに別の好ましい実施態様によれば、テンプレートデータ生成用の蛍光色素が、ポリマー中に含まれ、特異的結合物質をポリマーに含有させて、ポリマーを基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、蛍光色素によって標識された生体由来の物質を特異的結合物質にハイブリダイズさせた後

、蛍光物質を効率的に励起可能な波長の励起光を複数のスポットに照射して、生体由来の物質を標識している蛍光物質を励起し、蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、画像データを生成し、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を複数のスポットに照射して、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、テンプレートデータを生成し、生成されたテンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成し、テンプレートに基づいて、定量解析を実行するように構成されているから、スポットを高密度に形成するために用いられる粘度の高いポリマーに、特異的結合物質を含有させて、基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成するだけよく、したがって、簡易に、テンプレートデータを生成して、生成したテンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成することができ、テンプレートに基づいて、所望のように、定量すべき関心領域を確定することが可能になり、高精度で、定量解析を実行することが可能になる。

【 0 0 2 5 】

本発明のさらに別の好ましい実施態様においては、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を含む溶液を、スポッターを用いて、基板上に滴下して、複数のスポットを形成し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成し、生成されたテンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成し、別の基板上に、前記特異的結合物質を含む溶液を、前記スポッターを用いて、滴下して、複数のスポットを形成し、蛍光色素によって標識された前記生体由来の物質を前記特異的結合物質にハイブリダイズさせ、前記蛍光物質を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記生体由来の物質を標識している前記蛍光物質を励起し、前記蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、画像データを生成し、前記テンプレートに基づいて、前記画像デー

タの定量すべき関心領域を確定し、定量解析を実行するように構成されている。

【 0 0 2 6 】

本発明の別の好ましい実施態様によれば、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を含む溶液を、スポッターを用いて、基板上に滴下して、複数のスポットを形成し、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を複数のスポットに照射して、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、テンプレートデータを生成し、生成されたテンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成し、別の基板上に、特異的結合物質を含む溶液を、スポッターを用いて、滴下して、複数のスポットを形成し、蛍光色素によって標識された生体由来の物質を特異的結合物質にハイブリダイズさせ、蛍光物質を効率的に励起可能な波長の励起光を複数のスポットに照射して、生体由来の物質を標識している蛍光物質を励起し、蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、画像データを生成し、テンプレートに基づいて、画像データの定量すべき関心領域を確定し、定量解析を実行するように構成されているから、スポッターに滴下誤差があっても、テンプレートに基づいて、所望のように、定量すべき関心領域を確定して、高精度で、定量解析を実行することが可能になる。

【 0 0 2 7 】

本発明のさらに別の好ましい実施態様においては、前記特異的結合物質を、前記基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、光を前記複数のスポットに照射して、前記複数のスポットによって散乱された光を光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成し、生成された前記テンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成するように構成されている。

【 0 0 2 8 】

本発明のさらに別の好ましい実施態様によれば、特異的結合物質を、基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、光を複数のスポットに照射して、複数のスポットによって散乱された光を光電的に検出して、テンプレート

データを生成し、生成されたテンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成するように構成されているから、特異的結合物質を、基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、光を複数のスポットに照射して、複数のスポットによって散乱された光を光電的に検出するだけで、テンプレートデータを生成して、テンプレートデータに基づき、所望のように、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成して、高精度で、定量解析を実行することが可能になる。

【 0 0 2 9 】

本発明のさらに好ましい実施態様においては、前記特異的結合物質を、前記基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、蛍光色素によって標識された前記生体由来の物質を前記特異的結合物質にハイブリダイズさせた後、前記蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記複数のスポットによって散乱された光を光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成し、生成された前記テンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成し、前記蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記生体由来の物質を標識している前記蛍光物質を励起し、前記蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、画像データを生成し、前記テンプレートに基づいて、前記画像データの定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行するように構成されている。

【 0 0 3 0 】

本発明のさらに好ましい実施態様によれば、特異的結合物質を、基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、蛍光色素によって標識された生体由来の物質を特異的結合物質にハイブリダイズさせた後、蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を複数のスポットに照射して、複数のスポットによって散乱された光を光電的に検出して、テンプレートデータを生成し、生成されたテンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成し、蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を複数のスポットに照射して、生体由来の物質を標識している蛍光物質を励起し、蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、画像データを生成し、テンプレートに基づいて、画像デ

一タの定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行するように構成されているから、特異的結合物質を、基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、光を複数のスポットに照射して、複数のスポットによって散乱された光を光電的に検出するだけで、テンプレートデータを生成して、テンプレートデータに基づき、所望のように、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成して、高精度で、定量解析を実行することが可能になる。

【 0 0 3 1 】

本発明のさらに別の好ましい実施態様においては、前記特異的結合物質を、前記基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、蛍光色素によって標識された前記生体由来の物質を前記特異的結合物質にハイブリダイズさせた後、前記蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記生体由来の物質を標識している前記蛍光物質を励起し、前記蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、画像データを生成し、前記蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を前記複数のスポットに照射して、前記複数のスポットによって散乱された光を光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成し、生成された前記テンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成し、前記テンプレートに基づいて、前記画像データの定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行するように構成されている。

【 0 0 3 2 】

本発明のさらに別の好ましい実施態様によれば、特異的結合物質を、基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、蛍光色素によって標識された生体由来の物質を特異的結合物質にハイブリダイズさせた後、蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を複数のスポットに照射して、生体由来の物質を標識している蛍光物質を励起し、蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、画像データを生成し、蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を複数のスポットに照射して、複数のスポットによって散乱された光を光電的に検出して、テンプレートデータを生成し、生成されたテンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成し、テンプレートに基づいて、画

像データの定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行するように構成されているから、特異的結合物質を、基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、光を複数のスポットに照射して、複数のスポットによって散乱された光を光電的に検出するだけで、テンプレートデータを生成して、テンプレートデータに基づき、所望のように、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成して、高精度で、定量解析を実行することが可能になる。

【 0 0 3 3 】

本発明の前記目的はまた、少なくとも2つの励起光源と、光検出器を備え、前記光検出器によって、蛍光を光電的に検出して、画像データを生成する画像読み取り装置を備え、さらに、特異的結合物質を、基板上に、スポット状に滴下して、形成されたすべてのスポットを、前記画像読み取り装置の前記光検出器が光電的に検出して、生成したテンプレートデータに基づき、定量すべき関心領域を確定するテンプレート生成手段と、前記テンプレート生成手段によって生成された前記テンプレートに基づいて、画像データの定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行する定量解析手段を備えたことを特徴とする画像解析装置によって達成される。

【 0 0 3 4 】

本発明によれば、画像解析装置が、少なくとも2つの励起光源と、光検出器を備え、光検出器によって、蛍光を光電的に検出して、画像データを生成する画像読み取り装置を備え、さらに、特異的結合物質を、基板上に、スポット状に滴下して、形成されたすべてのスポットを、画像読み取り装置の光検出器が光電的に検出して、生成したテンプレートデータに基づき、定量すべき関心領域を確定するテンプレート生成手段と、テンプレート生成手段によって生成されたテンプレートに基づいて、画像データの定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行する定量解析手段を備えているから、スポッターの滴下誤差に起因して、スライドガラス板やメンブレンフィルタなどの基板表面上の所望の位置に、特異的結合物質を滴下することができなくても、テンプレートデータに基づき、すべてのスポットの位置を知ることができ、したがって、所望のように、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成して、精度よく、定量解析を実行することが可

能になる。

【 0 0 3 5 】

本発明の好ましい実施態様においては、前記画像読み取り装置が、目的とする生体由来の物質を標識している蛍光色素とは異なる波長の励起光によって励起可能なテンプレートデータ生成用の蛍光色素が、前記特異的結合物質とともに、基板上に、スポット状に滴下されて形成された複数のスポットに、前記少なくとも2つの励起光源の1つから発せられた励起光を照射して、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、前記光検出器が、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を、光電的に検出することによって、前記テンプレートデータを生成するように構成されている。

【 0 0 3 6 】

本発明の好ましい実施態様によれば、画像読み取り装置が、目的とする生体由来の物質を標識している蛍光色素とは異なる波長の励起光によって励起可能なテンプレートデータ生成用の蛍光色素が、特異的結合物質とともに、基板上に、スポット状に滴下されて形成された複数のスポットに、少なくとも2つの励起光源の1つから発せられた励起光を照射して、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、光検出器が、テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を、光電的に検出することによって、テンプレートデータを生成するように構成されているから、特異的結合物質を、基板上に滴下して、形成されたすべてのスポットを、画像読み取り装置によって、正確に光電検出して、テンプレートデータを生成することができ、したがって、所望のように、定量すべき関心領域を確定することが可能になり、きわめて高精度で、定量解析を実行することが可能になる。

【 0 0 3 7 】

本発明のさらに好ましい実施態様においては、前記画像読み取り装置が、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を、前記特異的結合物質とともに、前記基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成した後、蛍光色素によって標識された前記生体由来の物質を前記特異的結合物質にハイブリダイズさせて得た試料に、前記少なくとも2つの励起光源の一方から、前記テンプレートデー

タ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を照射して、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、前記少なくとも2つの励起光源の他方から、前記蛍光物質を効率的に励起可能な波長の励起光を照射して、前記生体由来の物質を標識している前記蛍光物質を励起するように構成され、前記光検出器が、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を、光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成し、前記蛍光色素から放出された蛍光を、光電的に検出して、画像データを生成するように構成され、前記テンプレート生成手段が、前記テンプレートデータに基づいて、前記テンプレートを生成し、前記定量解析手段が、前記テンプレート生成手段によって生成された前記テンプレートと、前記画像データをフィッティングすることによって、前記画像データの関心領域を確定して、定量解析を実行するように構成されている。

【0038】

本発明のさらに好ましい実施態様によれば、画像読み取り装置が、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を、特異的結合物質とともに、基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成した後、蛍光色素によって標識された生体由来の物質を特異的結合物質にハイブリダイズさせて得た試料に、少なくとも2つの励起光源の一方から、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を照射して、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、少なくとも2つの励起光源の他方から、蛍光物質を効率的に励起可能な波長の励起光を照射して、生体由来の物質を標識している蛍光物質を励起するように構成され、光検出器が、テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を、光電的に検出して、テンプレートデータを生成し、蛍光色素から放出された蛍光を、光電的に検出して、画像データを生成するように構成され、テンプレート生成手段が、テンプレートデータに基づいて、テンプレートを生成し、定量解析手段が、テンプレート生成手段によって生成されたテンプレートと、画像データをフィッティングすることによって、画像データの関心領域を確定して、定量解析を実行するように構成されているから、生体由来の物質を標識している蛍光色素から放出され、画像読み取り装置の光検出器によって光電的に検出される蛍光はすべて、テンプレートに含まれているスポットから放出され、したがって、定

量解析手段によって、所望のように、画像データの定量すべき関心領域を確定して、きわめて高精度で、定量解析を実行することが可能になる。

【 0 0 3 9 】

本発明の別の好ましい実施態様においては、前記画像読み取り装置が、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を、前記特異的結合物質とともに、前記基板上に、スポット状に滴下して、形成された複数のスポットに、前記少なくとも2つの励起光源の一方から、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を照射して、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、前記光検出器が、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を、光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成するように構成され、前記画像読み取り装置が、さらに、蛍光色素によって標識された前記生体由来の物質を、前記基板上に、前記複数のスポットを形成している前記特異的結合物質にハイブリダイズさせて得た試料に、前記少なくとも2つの励起光源の他方から、前記蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を照射して、前記生体由来の物質を標識している前記蛍光物質を励起し、前記光検出器が、前記蛍光色素から放出された蛍光を、光電的に検出し、画像データを生成するように構成され、前記テンプレート生成手段が、前記テンプレートデータに基づいて、前記テンプレートを生成し、前記定量解析手段が、前記テンプレート生成手段によって生成された前記テンプレートと、前記画像データをフィッティングすることによって、前記画像データの関心領域を確定して、定量解析を実行するように構成されている。

【 0 0 4 0 】

本発明の別の好ましい実施態様によれば、画像読み取り装置が、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を、特異的結合物質とともに、基板上に、スポット状に滴下して、形成された複数のスポットに、少なくとも2つの励起光源の一方から、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を照射して、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、光検出器が、テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を、光電的に検出して、テンプレートデータを生成するように構成され、画像読み取り装置が、さらに、蛍光色

素によって標識された生体由来の物質を、基板上に、複数のスポットを形成している特異的結合物質にハイブリダイズさせて得た試料に、少なくとも2つの励起光源の他方から、蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を照射して、生体由来の物質を標識している蛍光物質を励起し、光検出器が、蛍光色素から放出された蛍光を、光電的に検出し、画像データを生成するように構成され、テンプレート生成手段が、テンプレートデータに基づいて、テンプレートを生成し、定量解析手段が、テンプレート生成手段によって生成されたテンプレートと、画像データをフィッティングすることによって、画像データの関心領域を確定して、定量解析を実行するように構成されているから、生体由来の物質を標識している蛍光色素から放出され、画像読み取り装置の光検出器によって光電的に検出される蛍光はすべて、テンプレートに含まれているスポットから放出され、したがって、定量解析手段によって、所望のように、画像データの定量すべき関心領域を確定して、きわめて高精度で、定量解析を実行することが可能になる。

【0041】

本発明のさらに別の好ましい実施態様においては、前記画像読み取り装置が、前記特異的結合物質を含有し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を含むポリマーを、前記基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットが形成された試料に、前記少なくとも2つの励起光源の一方から、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を照射して、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、前記光検出器が、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を、光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成するように構成されている。

【0042】

本発明のさらに別の好ましい実施態様によれば、画像読み取り装置が、特異的結合物質を含有し、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を含むポリマーを、基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットが形成された試料に、少なくとも2つの励起光源の一方から、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を照射して、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、光検出器が、テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を

、光電的に検出して、テンプレートデータを生成するように構成されているから、基板上にスポットを高密度に形成するために用いられる粘度の高いポリマーに、特異的結合物質を含有させて、基盤上に、スポット状に滴下し、複数のスポットを形成するだけよいから、画像読み取り装置によって、簡易に、テンプレートデータを生成することができ、定量解析手段によって、テンプレート生成手段によって生成されたテンプレートに基づき、所望のように、定量すべき関心領域を確定して、高精度で、定量解析を実行することが可能になる。

【0043】

本発明の別の好ましい実施態様においては、画像解析装置は、さらに、前記画像読み取り装置が生成したデータを記憶するデータ記憶手段を備え、前記画像読み取り装置が、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を含む溶液を、スポッターを用いて、基板上に、スポット状に滴下して形成された複数のスポットに、前記少なくとも2つの励起光源の一方から、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を照射して、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、前記テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を、前記光検出器が、光電的に検出して、テンプレートデータを生成し、前記テンプレートデータを前記データ記憶手段に記憶させ、別の基板上に、前記特異的結合物質を含む溶液を、前記スポッターを用いて、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、蛍光色素によって標識された前記生体由来の物質を前記特異的結合物質にハイブリダイズさせて得た試料に、前記少なくとも2つの励起光源の他方から、前記蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を照射して、前記生体由来の物質を標識している前記蛍光物質を励起し、前記蛍光色素から放出された蛍光を、前記光検出器が、光電的に検出して、画像データを生成するように構成され、前記テンプレート生成手段が、前記データ記憶手段に記憶された前記テンプレートデータに基づいて、前記テンプレートを生成し、前記定量解析手段が、前記テンプレート生成手段によって生成された前記テンプレートと、前記画像データをフィッティングすることによって、前記画像データの関心領域を確定して、定量解析を実行するように構成されている。

【0044】

本発明の別の好ましい実施態様によれば、画像解析装置は、さらに、画像読み取り装置が生成したデータを記憶するデータ記憶手段を備え、画像読み取り装置が、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を含む溶液を、スポッターを用いて、基板上に、スポット状に滴下して形成された複数のスポットに、少なくとも2つの励起光源の一方から、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を照射して、テンプレートデータ生成用の蛍光色素を励起し、テンプレートデータ生成用の蛍光色素から放出された蛍光を、光検出器が、光電的に検出して、テンプレートデータを生成し、テンプレートデータをデータ記憶手段に記憶させ、別の基板上に、特異的結合物質を含む溶液を、スポッターを用いて、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、蛍光色素によって標識された生体由来の物質を特異的結合物質にハイブリダイズさせて得た試料に、少なくとも2つの励起光源の他方から、蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を照射して、生体由来の物質を標識している蛍光物質を励起し、蛍光色素から放出された蛍光を、光検出器が、光電的に検出して、画像データを生成するように構成され、テンプレート生成手段が、データ記憶手段に記憶されたテンプレートデータに基づいて、テンプレートを生成し、定量解析手段が、テンプレート生成手段によって生成されたテンプレートと、画像データをフィッティングすることによって、画像データの関心領域を確定して、定量解析を実行するように構成されているから、スポッターに滴下誤差があっても、画像読み取り装置によって生成されたテンプレートデータに基づいて、テンプレートを生成し、生成されたテンプレートに基づき、定量解析手段によって、所望のように、画像データの定量すべき関心領域を確定して、きわめて高精度で、定量解析を実行することが可能になる。

【 0 0 4 5 】

本発明のさらに別の好ましい実施態様においては、前記画像読み取り装置が、前記特異的結合物質を、前記基板上に、スポット状に滴下して形成された複数のスポットに光を照射し、前記光検出器が、前記複数のスポットによって散乱された光を、光電的に検出して、テンプレートデータを生成するように構成され、前記テンプレート生成手段が、前記テンプレートデータに基づいて、前記テンプレ

ートを生成し、前記定量解析手段が、前記テンプレートに基づき、定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行するように構成されている。

【 0 0 4 6 】

本発明のさらに別の好ましい実施態様によれば、画像読み取り装置が、特異的結合物質を、基板上に、スポット状に滴下して形成された複数のスポットに光を照射し、光検出器が、複数のスポットによって散乱された光を、光電的に検出して、テンプレートデータを生成するように構成され、テンプレート生成手段が、テンプレートデータに基づいて、テンプレートを生成し、定量解析手段が、テンプレートに基づき、定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行するように構成されているから、特異的結合物質を、基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成し、光を複数のスポットに照射して、複数のスポットによって散乱された光を光電的に検出するだけで、画像読み取り装置が、テンプレートデータを生成することができ、テンプレート生成手段により、テンプレートデータに基づいて生成されたテンプレートに基づき、定量解析手段が、所望のように、画像データの定量すべき関心領域を確定して、高精度で、定量解析を実行することが可能になる。

【 0 0 4 7 】

本発明のさらに好ましい実施態様においては、前記画像読み取り装置が、さらに、前記光検出器の前面に励起光の波長の光をカットする取り外し可能なフィルタを備え、前記画像読み取り装置が、前記フィルタが取り外された状態で、前記特異的結合物質を、前記基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成した後、蛍光色素によって標識された前記生体由来の物質を前記特異的結合物質にハイブリダイズさせて得た試料の前記複数のスポットに、前記蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を照射し、前記光検出器が、前記複数のスポットによって散乱された励起光を、光電的に検出して、前記テンプレートデータを生成するように構成されるとともに、前記フィルタを取りつけた状態で、前記蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を照射して、前記蛍光物質を励起し、前記光検出器が、光電的に検出して、前記蛍光物質から放出された蛍光を、画像データを生成するように構成され、前記テンプレート生成手段が、前記テンプレ-

トデータに基づいて、前記テンプレートを生成し、前記定量解析手段が、前記テンプレートと、前記画像データをフィッティングすることによって、前記画像データの定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行するように構成されている。

【0048】

本発明のさらに好ましい実施態様によれば、画像読み取り装置が、さらに、光検出器の前面に励起光の波長の光をカットする取り外し可能なフィルタを備え、画像読み取り装置が、フィルタが取り外された状態で、特異的結合物質を、基板上に、スポット状に滴下して、複数のスポットを形成した後、蛍光色素によって標識された生体由来の物質を特異的結合物質にハイブリダイズさせて得た試料の複数のスポットに、蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を照射し、光検出器が、複数のスポットによって散乱された励起光を、光電的に検出して、テンプレートデータを生成するように構成されるとともに、フィルタを取りつけた状態で、蛍光色素を効率的に励起可能な波長の励起光を照射して、蛍光物質を励起し、光検出器が、光電的に検出して、蛍光物質から放出された蛍光を、画像データを生成するように構成され、テンプレート生成手段が、テンプレートデータに基づいて、テンプレートを生成し、定量解析手段が、テンプレートと、画像データをフィッティングすることによって、画像データの定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行するように構成されているから、テンプレートデータを生成するために、特別な蛍光色素を使用する必要がなく、簡易に、テンプレートデータを生成することができ、テンプレートデータに基づいて、テンプレート生成手段によって、テンプレートを生成し、定量解析手段によって、所望のように、画像データの定量すべき関心領域を確定して、高精度で、定量解析を実行することが可能になる。

【0049】

【発明の実施の形態】

以下、添付図面に基づいて、本発明の好ましい実施態様につき、詳細に説明を加える。

【0050】

図 1 は、本発明の好ましい実施態様にかかる画像解析システムを構成する画像読み取り装置の略斜視図である。

【 0 0 5 1 】

図 1 に示されるように、本実施態様にかかる画像解析システムを構成する画像読み取り装置は、640 nm の波長のレーザ光 4 を発する第 1 のレーザ励起光源 1 と、532 nm の波長のレーザ光 4 を発する第 2 のレーザ励起光源 2 と、473 nm の波長のレーザ光 4 を発する第 3 のレーザ励起光源 3 とを備えている。本実施態様においては、第 1 のレーザ励起光源は、半導体レーザ光源によって構成され、第 2 のレーザ励起光源 2 および第 3 のレーザ励起光源 3 は、第二高調波生成 (Second Harmonic Generation) 素子によって構成されている。

【 0 0 5 2 】

第 1 のレーザ励起光源 1 により発生されたレーザ光 4 は、コリメータレンズ 5 により、平行光とされた後、ミラー 6 によって反射される。第 1 のレーザ励起光源 1 から発せられ、ミラー 6 によって反射されたレーザ光 4 の光路には、640 nm のレーザ光 4 を透過し、532 nm の波長の光を反射する第 1 のダイクロイックミラー 7 および 532 nm 以上の波長の光を透過し、473 nm の波長の光を反射する第 2 のダイクロイックミラー 8 が設けられており、第 1 のレーザ励起光源 1 により発生されたレーザ光 4 は、第 1 のダイクロイックミラー 7 および第 2 のダイクロイックミラー 8 を透過して、光学ヘッド 15 に入射する。

【 0 0 5 3 】

他方、第 2 のレーザ励起光源 2 より発生されたレーザ光 4 は、コリメータレンズ 9 により、平行光とされた後、第 1 のダイクロイックミラー 7 によって反射されて、その向きが 90 度変えられて、第 2 のダイクロイックミラー 8 を透過し、光学ヘッド 15 に入射する。

【 0 0 5 4 】

また、第 3 のレーザ励起光源 3 から発生されたレーザ光 4 は、コリメータレンズ 10 によって、平行光とされた後、第 2 のダイクロイックミラー 8 により反射されて、その向きが 90 度変えられた後、光学ヘッド 15 に入射する。

【 0 0 5 5 】

光学ヘッド15は、ミラー16と、その中央部に穴17が形成された穴明きミラー18と、レンズ19を備えており、光学ヘッド15に入射したレーザ光4は、ミラー16によって反射され、穴明きミラー18に形成された穴17およびレンズ19を通過して、サンプルステージ20にセットされたサンプルキャリア21上に入射する。ここに、サンプルステージ20は、走査機構（図1においては、図示されていない）によって、図1において、X方向およびY方向に移動可能に構成されている。

【0056】

本実施態様にかかる画像読み取り装置は、スライドガラス板を担体とし、蛍光色素によって選択的に標識された試料の数多くのスポットが、スライドガラス板上に形成されているDNAマイクロアレイを、レーザ光4によって走査して、蛍光色素を励起し、蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、生化学解析用の画像データを生成可能に構成され、さらに、蛍光色素によって、選択的に標識された変性DNAを含む転写支持体を担体とした蛍光サンプルを、レーザ光4によって走査して、蛍光色素を励起し、蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、生化学解析用の画像データを生成可能に構成されるとともに、放射性標識物質によって選択的に標識された試料の数多くのスポットが形成されたメンブレンフィルタなどの担体を、輝尽性蛍光体を含む輝尽性蛍光体層が形成された蓄積性蛍光体シートと密着させて、輝尽性蛍光体層を露光して得た放射性標識物質の位置情報が記録された蓄積性蛍光体シートの輝尽性蛍光体層を、レーザ光4によって走査して、輝尽性蛍光体を励起し、輝尽性蛍光体から放出された輝尽光を光電的に検出して、生化学解析用の画像データを生成可能に構成されている。

【0057】

図2は、本発明の好ましい実施態様にかかる画像解析システムによって解析される蛍光画像を担持したDNAマイクロアレイの略斜視図である。

【0058】

図1に示されるように、DNAマイクロアレイ22は、スライドガラス板23上に形成された多数のスポット24を備えている。

【0059】

多数のスポット24は、たとえば、以下のようにして、スライドガラス板23上に形成される。

【0060】

まず、多種のcDNAプローブを含み、蛍光色素Fluor-X（登録商標）が混合された試料液が、スライドガラス板23上に、スポット状に滴下される。

【0061】

他方、検体であるRNAを生体細胞から抽出し、さらに、RNAから3'末端にポリAを有するmRNAを抽出する。こうして抽出したポリAを末端に有するmRNAからcDNAを合成する際に、標識物質であるCy-3（登録商標）を存在させて、Cy-3によって標識された第一のターゲットDNAを生成する。

【0062】

その一方で、検体であるRNAを生体細胞から抽出し、さらに、RNAから、3'末端にポリAを有するmRNAを抽出する。こうして抽出したポリAを末端に有するmRNAからcDNAを合成する際に、標識物質であるCy-5（登録商標）を存在させて、Cy-5によって標識された第二のターゲットDNAを生成する。

【0063】

こうして調製された第一のターゲットDNAと第二のターゲットDNAを混合し、混合液を、特異的結合物質であるcDNAが滴下されたスライドガラス板23の表面上に静かに載せて、ハイブリダイズさせる。

【0064】

図2は、こうして、多数のスポット24が形成されて、生成されたDNAマイクロアレイ22を示している。

【0065】

他方、蛍光色素によって標識された変性DNAの電気泳動画像は、たとえば、次のようにして、転写支持体に記録される。

【0066】

すなわち、まず、目的とする遺伝子からなるDNA断片を含む複数のDNA断片を、ゲル支持媒体上で、電気泳動させることにより、分離展開し、アルカリ処

理によって変性 (denaturation) して、一本鎖のDNAとする。

【0067】

次いで、公知のサザン・ブロッティング法により、このゲル支持媒体と転写支持体とを重ね合わせ、転写支持体上に、変性DNA断片の少なくとも一部を転写して、加温処理および紫外線照射によって、固定する。

【0068】

その後、目的とする遺伝子のDNAと相補的なDNAあるいはRNAを蛍光色素で標識して調製したプローブと転写支持体12上の変性DNA断片とを、加温処理によって、ハイブリタイズさせ、二本鎖のDNAの形成 (renaturation) またはDNA・RNA結合体の形成をおこなう。次いで、たとえば、フルオレセイン、ローダミン、Cy-5などの蛍光色素を用いて、それぞれ、目的とする遺伝子のDNAと相補的なDNAあるいはRNAを標識して、プローブが調製される。このとき、転写支持体上の変性DNA断片は固定されているので、プローブDNAまたはプローブRNAと相補的なDNA断片のみがハイブリタイズして、蛍光標識プローブを捕獲する。しかる後に、適当な溶液で、ハイブリッドを形成しなかったプローブを洗い流すことにより、転写支持体上では、目的遺伝子を有するDNA断片のみが、蛍光標識が付与されたDNAまたはRNAとハイブリッドを形成し、蛍光標識が付与される。こうして、得られた転写支持体に、蛍光色素により標識された変性DNAの電気泳動画像が記録される。

【0069】

一方、蓄積性蛍光体シートの輝尽性蛍光体層には、たとえば、以下のようにして、放射性標識物質の位置情報が記録される。

【0070】

メンブレンフィルタなどの担体表面を前処理し、次いで、メンブレンフィルタなどの担体表面上の所定の位置に、塩基配列が既知の互いに異なった複数の特異的結合物質であるcDNAを、スポッター装置を使用して、滴下する。

【0071】

他方、検体であるRNAを生体細胞から抽出し、さらに、RNAから3'末端にポリAを有するmRNAを抽出する。こうして抽出したポリAを末端に有する

mRNA から cDNA を合成する際に、放射性標識物質を存在させて、放射性標識物質によって標識されたプローブDNA を生成する。

【0072】

こうして得た放射性標識物質によって標識されたプローブDNA を所定の溶液に調整し、特異的結合物質である cDNA が滴下されたメンブレンフィルタなどの担体表面上に静かに載せて、ハイブリダイズさせる。

【0073】

次いで、ハイブリダイズされた試料が形成されたメンブレンフィルタなどの担体表面に、蓄積性蛍光体シートに形成された輝尽性蛍光体層を重ね合わせて、所定時間にわたって、密着状態に保持することによって、メンブレンフィルタなどの担体上の放射性標識物質から放出される放射線の少なくとも一部が、蓄積性蛍光体シートに形成された輝尽性蛍光体層に吸収され、放射性標識物質の位置情報が、輝尽性蛍光体層に記録される。

【0074】

レーザ光 4 が、光学ヘッド 15 から、サンプル 22 上に入射すると、サンプル 22 が、マイクロアレイや蛍光サンプルの場合には、レーザ光 4 によって、蛍光物質が励起されて、蛍光が発せられ、また、サンプル 22 が、蓄積性蛍光体シートの場合には、輝尽性蛍光体層に含まれた輝尽性蛍光体が励起され、輝尽光が発せられる。

【0075】

サンプル 22 から発せられた蛍光または輝尽光 25 は、光学ヘッド 15 のレンズ 19 によって、平行な光にされ、穴明きミラー 17 によって反射されて、4 枚のフィルタ 28 a、28 b、28 c、28 d を備えたフィルタユニット 27 のいずれかのフィルタ 28 a、28 b、28 c、28 d に入射する。

【0076】

フィルタユニット 27 は、モータ（図示せず）によって、図 1 において、左右方向に移動可能に構成され、使用されるレーザ励起光源の種類によって、所定のフィルタ 28 a、28 b、28 c、28 d が、蛍光または輝尽光 25 の光路に位置するように構成されている。

【 0 0 7 7 】

ここに、フィルタ 2 8 a は、第 1 のレーザ励起光源 1 を用いて、サンプル 2 2 に含まれている蛍光物質を励起し、蛍光を読み取るときに使用されるフィルタであり、6 4 0 n m の波長の光をカットし、6 4 0 n m よりも波長の長い光を透過する性質を有している。

【 0 0 7 8 】

また、フィルタ 2 8 b は、第 2 のレーザ励起光源 2 を用いて、サンプル 2 2 に含まれている蛍光色素を励起し、蛍光を読み取るときに使用されるフィルタであり、5 3 2 n m の波長の光をカットし、5 3 2 n m よりも波長の長い光を透過する性質を有している。

【 0 0 7 9 】

さらに、フィルタ 2 8 c は、第 3 のレーザ励起光源 3 を用いて、サンプル 2 2 に含まれている蛍光色素を励起し、蛍光を読み取るときに使用されるフィルタであり、4 7 3 n m の波長の光をカットし、4 7 3 n m よりも波長の長い光を透過する性質を有している。

【 0 0 8 0 】

また、フィルタ 2 8 d は、サンプル 2 2 が蓄積性蛍光体シートである場合に、第 1 のレーザ励起光源 1 を用いて、蓄積性蛍光体シートに含まれた輝尽性蛍光体を励起し、輝尽性蛍光体から発せられた輝尽光を読み取るときに使用されるフィルタであり、輝尽性蛍光体から発光される輝尽光の波長域の光のみを透過し、6 4 0 n m の波長の光をカットする性質を有している。

【 0 0 8 1 】

したがって、使用すべきレーザ励起光源の種類、すなわち、サンプルの種類、試料を標識している蛍光物質の種類に応じて、これらのフィルタ 2 8 a、2 8 b、2 8 c、2 8 d を選択的に使用することによって、ノイズとなる波長域の光をカットすることが可能になる。

【 0 0 8 2 】

フィルタユニット 2 7 のフィルタ 2 8 a、2 8 b、2 8 c を透過して、所定の波長域の光がカットされた後、蛍光または輝尽光 2 5 は、ミラー 2 9 に入射し、

反射されて、レンズ30によって、集光される。

【0083】

レンズ19とレンズ30は、共焦点光学系を構成している。このように、共焦点光学系を採用しているのは、サンプル22が、スライドガラス板23を担体としたマイクロアレイの場合に、スライドガラス板23上に形成された微小なスポット状試料から放出された蛍光を、高いS/N比で読み取ることができるようにするためである。

【0084】

レンズ30の焦点の位置には、共焦点切り換え部材31が設けられている。

【0085】

図3は、共焦点切り換え部材31の略正面図である。

【0086】

図3に示されるように、共焦点切り換え部材31は、板状をなし、径の異なる3つのピンホール32a、32b、32cが形成されている。

【0087】

最も径の小さいピンホール32aは、サンプル22が、スライドガラス板23を担体としたマイクロアレイの場合に、マイクロアレイから放出された蛍光の光路に配置されるものであり、最も径の大きいピンホール32cは、サンプル22が、転写支持体を担体とした蛍光サンプルの場合に、転写支持体から放出された蛍光の光路に配置されるものである。

【0088】

また、中間の径を有するピンホール32bは、サンプル22が、蓄積性蛍光体シートである場合に、輝尽性蛍光体層から放出された輝尽光の光路に配置されるものである。

【0089】

このように、レンズ30の焦点の位置に、共焦点切り換え部材31を設けて、サンプル22が、スライドガラス板23を担体としたマイクロアレイの場合に、最も径の小さいピンホール32aを蛍光の光路に位置させているのは、サンプル22が、スライドガラス板23を担体としたマイクロアレイの場合には、レーザ

光4によって、蛍光色素を励起した結果、蛍光はスライドガラス板23の表面から放出され、発光点は深さ方向にほぼ一定であるため、共焦点光学系を用いて、径の小さいピンホール32aに結像させることがS/N比を向上させる上で望ましいからである。

【0090】

これに対して、サンプル22が、転写支持体を担体とした蛍光サンプルの場合に、最も径の大きいピンホール32cを蛍光の光路に位置させているのは、サンプル22が、転写支持体を担体とした蛍光サンプルの場合には、レーザ光4によって、蛍光色素を励起したときに、蛍光色素は転写支持体の深さ方向に分布しており、しかも、発光点が深さ方向に変動するので、共焦点光学系によって、径の小さいピンホールに結像させることができず、径の小さいピンホールを用いると、試料から放出された蛍光がカットされ、蛍光を光電的に検出したときに、十分な信号強度が得られないため、径の大きいピンホール32cを用いる必要があるからである。

【0091】

他方、サンプル22が蓄積性蛍光体シートである場合に、中間の径を有するピンホール32bを輝尽光の光路に位置させているのは、レーザ光4によって、輝尽性蛍光体層に含まれた輝尽性蛍光体を励起したときは、輝尽光の発光点は輝尽性蛍光体層の深さ方向に分布し、発光点は深さ方向に変動するので、共焦点光学系によって、径の小さいピンホールに結像させることができず、径の小さいピンホールを用いると、試料から放出された輝尽光がカットされ、輝尽光を光電的に検出したときに、十分な信号強度が得られないが、発光点の深さ方向における分布も、発光点の深さ方向の変動も、転写支持体を担体としたマイクロアレイほどではないため、中間の径を有するピンホール32bを用いることが望ましいからである。

【0092】

共焦点切り換え部材31を通過した蛍光あるいは輝尽光は、フォトマルチプライア33によって光電的に検出され、アナログデータが生成される。

【0093】

フォトマルチプライア 3 3 によって生成されたアナログデータは A / D 変換器 3 4 によって、デジタルデータに変換される。

【 0 0 9 4 】

図 4 は、サンプルステージ 2 0 の走査機構のうち、主走査機構の詳細を示す略斜視図である。

【 0 0 9 5 】

図 4 に示されるように、副走査用モータ（図示せず）により、図 4 において、矢印 Y で示される副走査方向に移動可能な可動基板 4 0 上には、一対のガイドレール 4 1、4 1 が固定されており、サンプルステージ 2 0 は、一対のガイドレール 4 1、4 1 に、スライド可能に取り付けられた 3 つのスライド部材 4 2、4 2（図 4 においては、2 つのみ図示されている。）に固定されている。

【 0 0 9 6 】

図 4 に示されるように、可動基板 4 0 上には、主走査用モータ 4 3 が固定されており、主走査用モータ 4 3 の出力軸 4 3 a には、プーリ 4 4 に巻回されたタイミングベルト 4 5 が巻回されるとともに、ロータリーエンコーダ 4 6 が取り付けられている。

【 0 0 9 7 】

したがって、主走査用モータ 4 3 を駆動することによって、サンプルステージ 2 0 を、一対のガイドレール 4 1、4 1 に沿って、図 4 において、矢印 X で示される主走査方向に往復移動させ、一方、副走査用モータ（図示せず）によって、可動基板 4 0 を副走査方向に移動させることによって、サンプルステージ 2 0 を二次元的に移動させ、サンプルステージ 2 0 にセットされたサンプル 2 2 の全面を、レーザ光 4 によって、走査することが可能になる。

【 0 0 9 8 】

ここに、サンプルステージ 2 0 の位置は、ロータリーエンコーダ 4 6 により、モニターすることができるよう構成されている。

【 0 0 9 9 】

図 5 は、本発明の好ましい実施態様にかかる画像解析システムを構成する図 1 に示された画像読み取り装置の制御系、入力系および駆動系を示すブロックダイ

アグラムである。

【0100】

図5に示されるように、画像読み取り装置の制御系は、画像読み取り装置全体を制御するコントロールユニット50を備えており、また、画像読み取り装置の入力系は、オペレータによって操作され、種々の指示信号を入力可能なキーボード51を備えている。

【0101】

図5に示されるように、画像読み取り装置の駆動系は、4つのフィルタ28a、28b、28c、28dを備えたフィルタユニット27を移動させるフィルタユニットモータ52と、共焦点切り換え部材31を移動させる切り換え部材モータ53と、サンプルステージ20を、主走査方向に往復移動させる主走査用モータ43と、サンプルステージ20を、副走査方向に間欠的に移動させる副走査用モータ47を備えている。

【0102】

コントロールユニット50は、第1のレーザ励起光源1、第2のレーザ励起光源2または第3のレーザ励起光源3に、選択的に駆動信号を出力するとともに、フィルタユニットモータ52、切り換え部材モータ53、主走査用モータ43および副走査用モータ47に、駆動信号を出力可能に構成されている。

【0103】

以上のように構成された本実施態様にかかる画像解析装置を構成する画像読み取り装置は、DNAマイクロアレイ22に形成された多数のスポット24中に含まれている標識物質である蛍光色素の蛍光画像を読み取るのに先立って、以下のようにして、DNAマイクロアレイ22に形成された多数のスポット24の画像が読み取り、テンプレートデータを生成する。

【0104】

まず、オペレータによって、DNAマイクロアレイ22が、サンプルステージ30のガラス板31上にセットされ、DNAマイクロアレイ22を読み取るべき旨の指示信号が、キーボード51に入力される。

【0105】

DNAマイクロアレイ22を読み取るべき旨の指示信号は、コントロールユニット50に入力され、コントロールユニット50は、DNAマイクロアレイ22を読み取るべき旨の指示信号を受けると、切り換え部材モータ53に駆動信号を出力して、共焦点切り換え部材31を、最も径の小さいピンホール32aが光路内に位置するように、移動させる。

【0106】

本実施態様においては、特異的結合物質を含む試料液中には、473nmの波長のレーザ光によって、効率的に励起される蛍光色素Fluor-Xが混合されており、多数のスポット24はすべて、Fluor-Xによって標識されているから、テンプレートデータを生成するにあたって、オペレータは、まず、キーボード51に、蛍光色素がFluor-Xである旨の指示信号、あるいは、使用するべきレーザ光源を特定する指示信号とともに、テンプレートデータ生成信号を入力する。

【0107】

テンプレートデータ生成信号と指示信号は、コントロールユニット50に入力され、コントロールユニット50は、テンプレートデータ生成信号と指示信号を受けると、指示信号に基づき、メモリ（図示せず）に記憶されているテーブルにしたがって、第3のレーザ励起光源3を選択するとともに、フィルタ28cを選択し、フィルタユニットモータ52に駆動信号を出力して、フィルタユニット27を移動させ、473nmの波長の光をカットし、473nmよりも波長の長い光を透過する性質を有するフィルタ28cを、蛍光25の光路内に位置させる。

【0108】

次いで、コントロールユニット50は、第3のレーザ励起光源3に駆動信号を出力し、第3のレーザ励起光源3を起動させ、473nmの波長のレーザ光4を発せさせる。

【0109】

第3のレーザ励起光源3から発せられたレーザ光4は、コリメータレンズ10によって、平行光とされた後、第2のダイクロイックミラー8によって反射されて、その向きが90度変えられた後、光学ヘッド15に入射する。

【0110】

光学ヘッド15に入射したレーザ光4は、ミラー16によって反射され、穴明きミラー18に形成された穴17を通過して、レンズ19によって、サンプルステージ20にセットされたDNAマイクロアレイ22上に集光される。

【0111】

その結果、レーザ光4によって、DNAマイクロアレイ22上に形成された多数のスポット24に含まれたFluor-Xが励起されて、蛍光が発せられる。

【0112】

Fluor-Xから放出された蛍光25は、レンズ19によって、平行な光とされ、穴明きミラー18によって反射され、フィルタユニット27に入射する。

【0113】

フィルタユニット27は、フィルタ28cが光路内に位置するように移動されているため、蛍光25はフィルタ28cに入射し、473nmの波長の光がカットされ、473nmよりも波長の長い光のみが透過される。

【0114】

フィルタ28bを透過した蛍光は、ミラー29によって反射され、レンズ30によって、結像される。

【0115】

レーザ光4の照射に先立って、共焦点切り換え部材31が、最も径の小さいピンホール32aが光路内に位置するように移動されているため、蛍光25がピンホール32a上に結像され、フォトマルチプライア33によって、光電的に検出されて、アナログデータが生成される。

【0116】

このように、共焦点光学系を用いて、スライドガラス板23の表面の蛍光色素から発せられた蛍光25をフォトマルチプライア33に導いて、光電的に検出しているので、データ中のノイズを最小に抑えることが可能になる。

【0117】

前述のように、サンプルステージ20は、主走査用モータ43によって、図4において、矢印Xで示される主走査方向に高速で移動され、副走査用モータ47

により、図4において、矢印Yで示される副走査方向に移動されるため、レーザー光4によって、DNAマイクロアレイ22の全面が走査される。

【0118】

その結果、多数のスポット24に含まれているFluor-Xから放出された蛍光25を、フォトマルチプライア40により光電的に検出することによって、DNAマイクロアレイ1上に形成された多数のスポット24の画像を読み取り、アナログテンプレートデータを生成することができる。

【0119】

フォトマルチプライア30によって光電的に検出されて、生成されたアナログテンプレートデータは、A/D変換器34によって、信号変動幅に適したスケールファクタで、デジタル信号に変換され、テンプレートデータが生成されて、ラインバッファ35に入力される。

【0120】

ラインバッファ35は、走査線1列分の画像データを一時的に記憶するものであり、以上のようにして、走査線1列分のテンプレートデータが記憶されると、そのテンプレートデータを、ラインバッファ35の容量よりもより大きな容量を有する送信バッファ36に出力し、送信バッファ36は、所定の容量のテンプレートデータが記憶されると、テンプレートデータを、画像データ解析装置60に送信する。

【0121】

図6は、本発明の好ましい実施態様にかかる画像解析システムを構成する画像解析装置60のブロックダイアグラムである。

【0122】

図6に示されるように、画像解析装置60は、画像読み取り装置55により読み取られて、デジタル信号に変換されたテンプレートデータなどの画像データを受け、濃度、色調、コントラストなどが適正で、観察解析特性に優れた可視画像を再生し得るように、データ処理を施し、画像データを解析するデータ処理手段61と、データ処理手段61によってデータ処理が施された画像データを記憶する画像データ記憶手段62と、画像データを画像として再生するCRT63を

備えている。

【0123】

画像読み取り装置55の送信バッファ36に、一時的に記憶されたテンプレートデータは、画像解析装置60のデータ処理手段61の受信バッファ64に入力されて、一時的に記憶され、受信バッファ64内に、所定量のテンプレートデータが記憶されると、記憶されたテンプレートデータが、画像データ記憶手段62の画像データ一時記憶部65に出力され、記憶される。

【0124】

このようにして、画像読み取り装置55の送信バッファ36から、データ処理手段61の受信バッファ64に送られ、一時的に記憶されたテンプレートデータは、さらに、受信バッファ64から、画像データ記憶手段62の画像データ一時記憶部65に記憶される。

【0125】

こうして、DNAマイクロアレイ1の全面を、レーザ光4によって走査して得られたテンプレートデータが、画像データ記憶手段62の画像データ一時記憶部65に記憶されると、データ処理手段61のデータ処理部66は、画像データ一時記憶部65からテンプレートデータを読み出し、データ処理手段61の一時メモリ67に記憶して、必要なデータ処理を施した後、必要なデータ処理が施されたテンプレートデータのみを、画像データ記憶手段62の画像データ記憶部68に記憶させ、しかる後に、画像データ一時記憶部65に記憶されたテンプレートデータを消去する。

【0126】

画像データ記憶手段62の画像データ記憶部68に記憶された画像データは、オペレータが、画像を観察解析するために、データ処理部66によって、読み出されて、CRT63の画面上に表示されるようになっている。

【0127】

図7は、本発明の好ましい実施態様にかかる画像解析システムを構成する画像解析装置60のデータ処理手段61のブロックダイアグラムである。

【0128】

図 7 に示されるように、データ処理手段 6 1 は、画像読み取り装置 5 5 の送信バッファ 3 6 から画像データを受け取る受信バッファ 6 4 と、データ処理を実行するデータ処理部 6 6 と、画像データを一時的に記憶する一時メモリ 6 7 を備えている。ここに、一時メモリ 6 7 は、画像データを、二次元的に展開して、一時的に記憶するように構成されている。

【 0 1 2 9 】

データ処理手段 6 1 は、さらに、CRT 6 3 の画面上に表示すべき種々の図形データを記憶する図形データ記憶部 7 0 と、図形データ記憶部 7 0 に記憶された図形データの中から、所定の図形データを選択し、一時メモリ 6 7 に二次元的に展開されて、一時的に記憶された画像データに重ね合わせるために、位置およびサイズを設定する図形データ設定部 7 2 と、一時メモリ 7 7 に一時的に記憶された画像データと、図形データ設定部 7 2 によって選択され、位置およびサイズが決定された図形データとを合成して、合成された画像データおよび図形データを、二次元的に展開して、一時的に記憶するウインドメモリ 7 4 と、ウインドメモリ 7 4 に、二次元的に展開されて、一時的に記憶された画像データおよび図形データに基づき、CRT 6 3 の画面上に、画像を生成する画像表示部 7 6 と、画像データの定量すべき関心領域を確定し、定量解析を実行する定量解析実行手段 7 8 を備えている。

【 0 1 3 0 】

図形データ設定部 7 2 には、図形データ表示手段 8 0 からの図形データ表示信号が入力され、画像表示部 7 6 には、画像表示指示手段 8 2 からの画像表示指示信号が入力されている。さらに、定量解析実行手段 7 8 には、定量解析指示手段 8 4 からの定量解析指示信号が入力されている。

【 0 1 3 1 】

本実施態様においては、図形データ表示手段 8 0、画像表示指示手段 8 2 および定量解析指示手段 8 4 は、それぞれ、キーボード 5 1 あるいはマウス（図示せず）によって操作可能に構成されている。

【 0 1 3 2 】

図 8 は、本発明の好ましい実施態様にかかる画像解析システムを構成する画像

解析装置 6 0 のデータ処理手段 6 1 に備えられた定量解析実行手段 7 8 のブロックダイアグラムである。

【 0 1 3 3 】

図 8 に示されるように、定量解析実行手段 7 8 は、ウインドメモリ 7 4 に、二次元的に展開されて、一時的に記憶されたテンプレートデータを、ウインドメモリ 7 4 から読み出して、テンプレートデータに基づき、テンプレートを生成するテンプレート生成部 9 0 と、テンプレート生成部 9 0 によって生成されたテンプレートを、二次元的に展開して、記憶するテンプレートメモリ 9 2 と、ウインドメモリ 7 4 に、二次元的に展開されて、一時的に記憶された画像データを、ウインドメモリ 7 4 から読み出して、テンプレートメモリ 9 2 に記憶されたテンプレートとの間で、フィッティングを実行して、画像データ中の関心領域を設定すべきデータ領域を確定し、図形データ設定部 7 2 に、関心領域設定信号を出力して、図形データ設定部 7 2 によって選択され、位置およびサイズが決定された図形データと、一時メモリ 6 7 に一時的に記憶された画像データとを合成して、画像データに関心領域を設定し、ウインドメモリ 7 4 に、二次元的に展開して、一時的に記憶させる関心領域設定部 9 4 と、図形データによって、関心領域が設定され、ウインドメモリ 7 4 に、二次元的に展開して、一時的に記憶された画像データを読み出して、定量解析を実行する定量解析部 9 6 と、定量解析データを保存するデータメモリ 9 8 と、各種演算を実行する演算実行部 1 0 0 を備えている。

【 0 1 3 4 】

以上のように構成された画像解析装置 6 0 においては、画像データ記憶部 6 8 に記憶されたテンプレートデータが、一時メモリ 6 7 に、二次元的に展開されて、記憶され、図形データが合成されることなく、ウインドメモリ 7 4 に、二次元的に展開されて、記憶され、画像表示指示手段 9 2 が操作されることによって、CRT 6 3 の画面上に、テンプレート画像が表示される。

【 0 1 3 5 】

テンプレート生成信号が入力されているときには、コントロールユニット 5 0 は、テンプレート生成部 9 0 に生成信号を出力して、ウインドメモリ 7 4 に、二次元的に展開されて、記憶されたテンプレートデータを、ウインドメモリ 7 4 か

ら読み出させ、テンプレートを生成させて、テンプレートメモリ92に、二次元的に展開して、記憶させる。

【0136】

こうして、テンプレートが生成され、テンプレートメモリ92に、二次元的に展開されて、記憶されると、DNAマイクロアレイ22に形成された多数のスポット24内に含まれた標識物質であるCy-3あるいはCy-5の蛍光画像データが生成される。

【0137】

DNAマイクロアレイ1に形成された多数のスポット24内に含まれている標識物質であるCy-3の蛍光画像データを生成するときは、オペレータによって、キーボード51に、蛍光色素がCy-3である旨の指示信号、あるいは、使用するレーザ光源を特定する指示信号とともに、蛍光画像データ生成信号が入力される。

【0138】

蛍光画像データ生成信号および指示信号は、コントロールユニット50に入力され、コントロールユニット50は、蛍光画像データ生成信号と指示信号を受けると、指示信号に基づき、メモリ（図示せず）に記憶されているテーブルにしたがって、第2のレーザ励起光源2を選択するとともに、フィルタ28bを選択し、フィルタユニットモータ52に駆動信号を出力して、フィルタユニット27を移動させ、532nmの波長の光をカットし、532nmよりも波長の長い光を透過する性質を有するフィルタ28bを、蛍光25の光路内に位置させる。

【0139】

次いで、コントロールユニット50は、第2のレーザ励起光源2に駆動信号を出力し、第2のレーザ励起光源2を起動させ、532nmの波長のレーザ光4を発せさせる。

【0140】

第2のレーザ励起光源2から発せられたレーザ光4は、コリメータレンズ9によって、平行な光とされた後、第1のダイクロイックミラー7に入射して、反射される。

【0 1 4 1】

第1のダイクロイックミラー7によって反射されたレーザ光4は、第2のダイクロイックミラー8を透過し、光学ヘッド15に入射する。

【0 1 4 2】

光学ヘッド15に入射したレーザ光4は、ミラー16によって反射され、穴明きミラー18に形成された穴17を通過して、レンズ19によって、サンプルステージ20にセットされたDNAマイクロアレイ22上に集光される。

【0 1 4 3】

その結果、532nmの波長のレーザ光4により、DNAマイクロアレイ22上に形成された多数のスポット24に選択的に含まれたCy-3が励起されて、蛍光が発せられる。

【0 1 4 4】

Cy-3から放出された蛍光25は、レンズ19によって、平行な光とされ、穴明きミラー18によって反射され、フィルタユニット27に入射する。

【0 1 4 5】

フィルタユニット27は、フィルタ28bが光路内に位置するように移動されているため、蛍光25はフィルタ28bに入射し、532nmの波長の光がカットされ、532nmよりも波長の長い光のみが透過される。

【0 1 4 6】

したがって、励起光である532nmの波長の光がカットされ、Cy-3から放出された蛍光25の波長域の光のみがフィルタ28bを透過する。

【0 1 4 7】

フィルタ28bを透過したレーザ光4は、ミラー29によって反射され、レンズ30によって、結像される。

【0 1 4 8】

レーザ光4の照射に先立って、共焦点切り換え部材31が、最も径の小さいピンホール32aが光路内に位置するように移動されているため、蛍光25がピンホール32a上に結像され、フォトマルチプライア33によって、光電的に検出されて、アナログデータが生成される。

【0149】

このように、共焦点光学系を用いて、スライドガラス板23の表面の蛍光色素から発せられた蛍光25をフォトマルチプライア33に導いて、光電的に検出しているため、データ中のノイズを最小に抑えることが可能になる。

【0150】

前述のように、サンプルステージ20は、主走査用モータ43によって、図4において、矢印Xで示される主走査方向に高速で移動され、副走査用モータ47により、図4において、矢印Yで示される副走査方向に移動されるため、レーザー光4により、DNAマイクロアレイ22の全面が走査され、多数のスポット24に選択的に含まれているCy-3から放出された蛍光25を、フォトマルチプライア33によって光電的に検出することによって、DNAマイクロアレイ22上に形成された多数のスポット24に選択的に含まれているCy-3の蛍光画像を読み取り、アナログ画像データを生成することができる。

【0151】

フォトマルチプライア33によって光電的に検出されて、生成されたアナログ画像データは、A/D変換器34によって、信号変動幅に適したスケールファクタで、デジタル信号に変換され、Cy-3の蛍光画像データが生成されて、ラインバッファ35に入力される。

【0152】

ラインバッファ35は、走査線1列分の蛍光画像データが記憶されると、その蛍光画像データを、ラインバッファ35の容量よりもより大きな容量を有する送信バッファ36に出力し、送信バッファ36は、所定の容量のテンプレートデータが記憶されると、蛍光画像データを、画像データ処理装置60に送信する。

【0153】

画像読み取り装置55の送信バッファ36に、一時的に記憶された画像データは、画像解析装置60のデータ処理手段61の受信バッファ64に入力されて、一時的に記憶され、受信バッファ64内に、所定量の画像データが記憶されると、記憶された画像データが、画像データ記憶手段62の画像データ一時記憶部65に出力され、記憶される。

【0154】

このようにして、画像読み取り装置55の送信バッファ36から、データ処理手段61の受信バッファ64に送られ、一時的に記憶された画像データは、さらに、受信バッファ64から、画像データ記憶手段62の画像データ一時記憶部65に記憶される。

【0155】

こうして、DNAマイクロアレイ22全面を、レーザ光4によって走査して得られた画像データが、画像データ記憶手段62の画像データ一時記憶部65に記憶されると、データ処理手段61のデータ処理部66は、画像データ一時記憶部65から画像データを読み出し、データ処理手段61の一時メモリ67に記憶して、必要なデータ処理を施した後、このような画像データのみを、画像データ記憶手段62の画像データ記憶部68に記憶させ、しかる後に、画像データ一時記憶部65に記憶された画像データを消去する。

【0156】

画像データ記憶部68に記憶された画像データは、一時メモリ67に、二次元的に展開されて、記憶され、図形データが合成されることなく、ウインドメモリ74に、二次元的に展開されて、記憶され、画像表示指示手段82が操作されると、CRT63の画面上に、蛍光画像が表示される。

【0157】

次いで、オペレータによって、定量解析指示手段84が走査されると、定量解析指示手段84から、定量解析実行手段78に定量解析指示信号が出力される。

【0158】

定量解析指示信号を受けると、定量解析実行手段78の関心領域設定部94は、ウインドメモリ74に、二次元的に展開されて、記憶されている画像データを読み出すとともに、テンプレート生成部90によって生成され、テンプレートメモリ92に、二次元的に展開されて、記憶されたテンプレートを読み出して、フイッティングを実行して、画像データ中の関心領域を設定すべきデータ領域を確定し、図形データ設定部72に、関心領域設定信号を出力する。

【0159】

図形データ設定部 7 2 は、関心領域設定部 9 4 から関心領域設定信号を受けると、図形データ記憶部 7 0 に記憶された図形データの中から、所定の図形データを選択し、一時メモリ 6 7 に二次元的に展開されて、一時的に記憶された画像データに重ね合わせるために、位置およびサイズを設定し、一時メモリ 6 7 に一時的に記憶された画像データと、図形データ記憶部 7 0 に記憶された図形データの中から選択し、位置およびサイズを決定した図形データとを合成して、合成された画像データおよび図形データを、ウインドメモリ 7 4 に、二次元的に展開して、一時的に記憶させる。

【 0 1 6 0 】

こうして、ウインドメモリ 7 4 に、二次元的に展開して、一時的に記憶された画像データ中には、図形データ設定部 7 2 によって選択された図形によって、定量解析すべき関心領域が確定されている。

【 0 1 6 1 】

画像表示指示手段 8 2 が操作されると、画像表示指示手段 8 2 から画像表示部 7 6 に画像表示指示信号が出力され、関心領域が設定された蛍光画像が、CRT 6 3 の画面上に表示される。

【 0 1 6 2 】

定量解析実行手段 7 8 の定量解析部 9 6 は、定量解析すべき関心領域が確定され、ウインドメモリ 7 4 に、二次元的に展開して、一時的に記憶された画像データを読み出して、定量解析を実行し、定量解析結果を、データメモリ 9 8 に保存するとともに、ウインドメモリ 7 4 に出力する。

【 0 1 6 3 】

ウインドメモリ 7 4 に出力された定量解析結果は、画像表示指示手段 8 2 が操作されると、画像表示指示手段 8 2 から画像表示部 8 6 に画像表示指示信号が出力されて、CRT 6 3 の画面上に表示される。

【 0 1 6 4 】

こうして、Cy-3 の蛍光画像データが生成されて、関心領域が確定され、定量解析結果が CRT 6 3 の画面上に表示されると、DNA マイクロアレイ 2 2 に形成された多数のスポット 2 4 内に含まれた標識物質である Cy-5 の蛍光画像

データが生成される。

【0165】

DNAマイクロアレイ22に形成された多数のスポット24内に含まれている標識物質であるCy-5の蛍光画像データを生成するときは、オペレータによって、キーボード51に、蛍光色素がCy-5である旨の指示信号、あるいは、使用すべきレーザ光源を特定する指示信号とともに、蛍光画像データ生成信号が入力される。

【0166】

蛍光画像データ生成信号および指示信号は、コントロールユニット50に入力され、コントロールユニット50は、蛍光画像データ生成信号と指示信号を受けると、指示信号に基づき、メモリ（図示せず）に記憶されているテーブルにしたがって、第1のレーザ励起光源1を選択するとともに、フィルタ28aを選択し、フィルタユニットモータ52に駆動信号を出力して、フィルタユニット27を移動させ、640nmの波長の光をカットし、640nmよりも波長の長い光を透過する性質を有するフィルタ28aを、蛍光25の光路内に位置させる。

【0167】

次いで、コントロールユニット50は、第1のレーザ励起光源1に駆動信号を出力して、第1のレーザ励起光源1を起動させ、640nmの波長のレーザ光4を発生させる。

【0168】

第1のレーザ励起光源1から発生されたレーザ光4は、コリメータレンズ5によって、平行な光とされた後、ミラー6に入射して、反射される。

【0169】

ミラー6によって反射されたレーザ光4は、第1のダイクロイックミラー7および第2のダイクロイックミラー8を透過し、光学ヘッド15に入射する。

【0170】

光学ヘッド15に入射したレーザ光4は、ミラー16によって反射され、穴明きミラー18に形成された穴17を通過して、レンズ19によって、サンプルステージ20にセットされたDNAマイクロアレイ22上に集光される。

【0171】

その結果、640 nmの波長のレーザ光4により、DNAマイクロアレイ22上に形成された多数のスポット24に選択的に含まれたCy-5が励起されて、蛍光が発せられる。

【0172】

Cy-5から放出された蛍光25は、レンズ19によって、平行な光とされ、穴明きミラー18によって反射され、フィルタユニット27に入射する。

【0173】

フィルタユニット27は、フィルタ28aが光路内に位置するように移動されているため、蛍光25はフィルタ28aに入射し、640 nmの波長の光がカットされ、640 nmよりも波長の長い光のみが透過される。

【0174】

したがって、励起光である640 nmの波長の光がカットされ、Cy-5から放出された蛍光25の波長域の光のみがフィルタ28aを透過する。

【0175】

フィルタ28aを透過したレーザ光4は、ミラー29によって反射され、レンズ30によって、結像される。

【0176】

レーザ光4の照射に先立って、共焦点切り換え部材31が、最も径の小さいピンホール32aが光路内に位置するように移動されているため、蛍光25がピンホール32a上に結像され、フォトマルチプライア33によって、光電的に検出されて、アナログデータが生成される。

【0177】

このように、共焦点光学系を用いて、スライドガラス板23の表面の蛍光色素から発せられた蛍光25をフォトマルチプライア33に導いて、光電的に検出しているので、データ中のノイズを最小に抑えることが可能になる。

【0178】

前述のように、サンプルステージ20は、主走査用モータ43によって、図4において、矢印Xで示される主走査方向に高速で移動され、副走査用モータ47

により、図4において、矢印Yで示される副走査方向に移動されるため、レーザー光4により、DNAマイクロアレイ22の全面が走査され、多数のスポット24に選択的に含まれているCy-5から放出された蛍光25を、フォトマルチプライア33によって光電的に検出することによって、DNAマイクロアレイ22上に形成された多数のスポット24に選択的に含まれているCy-5の蛍光画像を読み取り、アナログ画像データを生成することができる。

【0179】

フォトマルチプライア33によって光電的に検出されて、生成されたアナログ画像データは、A/D変換器34によって、信号変動幅に適したスケールファクタで、デジタル信号に変換され、Cy-3の蛍光画像データが生成されて、ラインバッファ35に入力される。

【0180】

ラインバッファ35は、走査線1列分の蛍光画像データが記憶されると、その蛍光画像データを、ラインバッファ35の容量よりもより大きな容量を有する送信バッファ36に出力し、送信バッファ36は、所定の容量のテンプレートデータが記憶されると、蛍光画像データを、画像データ処理装置60に送信する。

【0181】

画像読み取り装置55の送信バッファ36に、一時的に記憶された画像データは、画像解析装置60のデータ処理手段61の受信バッファ64に入力されて、一時的に記憶され、受信バッファ64内に、所定量の画像データが記憶されると、記憶された画像データが、画像データ記憶手段62の画像データ一時記憶部65に出力され、記憶される。

【0182】

このようにして、画像読み取り装置55の送信バッファ36から、データ処理手段61の受信バッファ64に送られ、一時的に記憶された画像データは、さらに、受信バッファ64から、画像データ記憶手段62の画像データ一時記憶部65に記憶される。

【0183】

こうして、DNAマイクロアレイ22全面を、レーザー光4によって走査して得

られた画像データが、画像データ記憶手段 6 2 の画像データ一時記憶部 6 5 に記憶されると、データ処理手段 6 1 のデータ処理部 6 6 は、画像データ一時記憶部 6 5 から画像データを読み出し、データ処理手段 6 1 の一時メモリ 6 7 に記憶して、必要なデータ処理を施した後、このような画像データのみを、画像データ記憶手段 6 2 の画像データ記憶部 6 8 に記憶させ、しかる後に、画像データ一時記憶部 6 5 に記憶された画像データを消去する。

【 0 1 8 4 】

画像データ記憶部 6 8 に記憶された画像データは、一時メモリ 6 7 に、二次元的に展開されて、記憶され、図形データが合成されることなく、ウインドメモリ 7 4 に、二次元的に展開されて、記憶され、画像表示指示手段 8 2 が操作されると、C R T 6 3 の画面上に、蛍光画像が表示される。

【 0 1 8 5 】

次いで、オペレータによって、定量解析指示手段 8 4 が走査されると、定量解析指示手段 8 4 から、定量解析実行手段 7 8 に定量解析指示信号が出力される。

【 0 1 8 6 】

定量解析指示信号を受けると、定量解析実行手段 7 8 の関心領域設定部 9 4 は、ウインドメモリ 7 4 に、二次元的に展開されて、記憶されている画像データを読み出すとともに、テンプレート生成部 9 0 によって生成され、テンプレートメモリ 9 2 に、二次元的に展開されて、記憶されたテンプレートを読み出して、フイッティングを実行して、画像データ中の関心領域を設定すべきデータ領域を確定し、図形データ設定部 7 2 に、関心領域設定信号を出力する。

【 0 1 8 7 】

図形データ設定部 7 2 は、関心領域設定部 9 4 から関心領域設定信号を受けると、図形データ記憶部 7 0 に記憶された図形データの中から、所定の図形データを選択し、一時メモリ 6 7 に二次元的に展開されて、一時的に記憶された画像データに重ね合わせるために、位置およびサイズを設定し、一時メモリ 6 7 に一時的に記憶された画像データと、図形データ記憶部 7 0 に記憶された図形データの中から選択し、位置およびサイズを決定した図形データとを合成して、合成された画像データおよび図形データを、ウインドメモリ 7 4 に、二次元的に展開して

、一時的に記憶させる。

【0188】

こうして、ウインドメモリ74に、二次元的に展開して、一時的に記憶された画像データ中には、図形データ設定部72によって選択された図形によって、定量解析すべき関心領域が確定されている。

【0189】

画像表示指示手段82が操作されると、画像表示指示手段82から画像表示部76に画像表示指示信号が出力され、関心領域が設定された蛍光画像が、CRT63の画面上に表示される。

【0190】

定量解析実行手段78の定量解析部96は、定量解析すべき関心領域が確定され、ウインドメモリ74に、二次元的に展開して、一時的に記憶された画像データを読み出して、定量解析を実行し、定量解析結果を、データメモリ98に保存するとともに、ウインドメモリ74に出力する。

【0191】

ウインドメモリ74に出力された定量解析結果は、画像表示指示手段82が操作されると、画像表示指示手段82から画像表示部86に画像表示指示信号が出力されて、CRT63の画面上に表示される。

【0192】

こうして、Cy-5の蛍光画像データが生成されて、関心領域が確定され、定量解析結果がCRT63の画面上に表示されると、定量解析は完了する。

【0193】

さらに、Cy-3の蛍光画像中の蛍光強度とCy-5の蛍光画像中の蛍光強度の比などを演算する必要がある場合には、オペレータは、キーボード51に、演算内容を特定して、演算の実行を求める指示信号を入力する。

【0194】

コントロールユニット50は、演算信号を受けると、定量解析実行手段78に演算信号を転送する。

【0195】

定量解析実行手段78の演算実行部100は、演算信号を受けると、データメモリ98に保存されているCy-3の蛍光画像データの定量解析結果と、Cy-5の蛍光画像データの定量解析結果とを読み出し、それぞれの蛍光画像中の蛍光強度の比を算出して、ウインドメモリ74に出力する。

【0196】

ウインドメモリ74に出力された演算結果は、画像表示指示手段82が操作されると、画像表示指示手段82から画像表示部76に画像表示指示信号が出力されて、CRT63の画面上に表示される。

【0197】

演算実行部100によって実行された演算の結果は、必要に応じて、データメモリ98などに保存することができる。

【0198】

蓄積性蛍光体シートの輝尽性蛍光体層に記録されたオートラジオグラフィ画像などの放射線画像を読み取るときは、DNAマイクロアレイ22に代えて、蓄積性蛍光体シートがサンプルステージ20にセットされ、第1のレーザ励起光源1およびフィルタ部材28dが選択されて、画像が読み取られ、放射線画像データが生成される。

【0199】

本実施態様においては、多種のcDNAプローブを含み、蛍光色素Fluor-X（登録商標）が混合された試料液が、スライドガラス板23上に、スポット状に滴下されて、多数のスポット24が形成され、Cy-3によって標識された第一のプローブDNAとCy-5によって標識された第二のプローブDNAを混合し、混合液を、特異的結合物質であるcDNAが滴下されたスライドガラス板23の表面上に静かに載せて、特異的結合物質とハイブリダイズさせて、DNAマイクロアレイ22が生成される。

【0200】

こうして得られたDNAマイクロアレイ22を、第3のレーザ励起光源3を起動させて、Fluor-Xを効率的に励起可能な473nmの波長のレーザ光4によって、走査し、多数のスポット24のすべてに含まれているFluor-X

を励起して、Fluor-Xから放出された蛍光を光電的に検出して、テンプレートデータを生成し、テンプレートデータに基づき、テンプレートを生成して、テンプレートメモリ92に記憶させた後、第2のレーザ励起光源2を起動させて、第1の標識物質であるCy-3を効率的に励起可能な532nmの波長のレーザ光4によって、DNAマイクロアレイ22を走査し、多数のスポット24に選択的に含まれているCy-3を励起して、Cy-3から放出された蛍光を光電的に検出して、Cy-3の蛍光画像データを生成し、関心領域設定部94により、すべてのスポット24の画像を含んでいるテンプレートとの間で、フィッティングを実行し、Cy-3の蛍光画像データ中に、定量解析すべき関心領域を確定し、定量解析部96によって、定量解析を実行している。

【0201】

本実施態様においては、さらに、第3のレーザ励起光源3を起動させて、第2の標識物質であるCy-5を効率的に励起可能な640nmの波長のレーザ光4によって、DNAマイクロアレイ22を走査し、多数のスポット24に選択的に含まれているCy-5を励起して、Cy-5から放出された蛍光を光電的に検出して、Cy-5の蛍光画像データを生成し、関心領域設定部94によって、すべてのスポット24の画像を含んでいるテンプレートとの間で、フィッティングを実行し、Cy-5の蛍光画像データ中に、定量解析すべき関心領域を確定し、定量解析部96によって、定量解析を実行している。

【0202】

したがって、本実施態様によれば、DNAマイクロアレイ22に形成されたすべてのスポットの画像を含むテンプレートを用いて、Cy-3の蛍光画像データ中およびCy-5の蛍光画像データ中に、定量解析すべき関心領域を確定しているから、スポットの滴下誤差に起因して、スライドガラス板やメンブレンフィルタなどの基板表面上の所望の位置に、特異的結合物質を滴下することができなくても、テンプレートデータに基づいて、すべてのスポットの位置を知ることができ、したがって、所望のように、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成して、テンプレートに基づいて、精度よく、定量解析を実行することが可能になる。

【0203】

本発明は、以上の実施態様に限定されることなく、特許請求の範囲に記載された発明の範囲内で種々の変更が可能であり、それらも本発明の範囲内に包含されるものであることはいうまでもない。

【0204】

たとえば、前記実施態様においては、多種のcDNAプローブを含み、蛍光色素Fluor-Xが混合された試料液を、スライドガラス板23の表面上に、スポット状に滴下して、多数のスポット24を形成し、検体であるRNAを生体細胞から抽出し、さらに、RNAから3'末端にポリAを有するmRNAを抽出して、cDNAを合成する際に、標識物質であるCy-3を存在させて、Cy-3によって標識された第一のターゲットDNAを生成し、検体であるRNAを生体細胞から抽出し、さらに、RNAから3'末端にポリAを有するmRNAを抽出して、cDNAを合成する際に、標識物質であるCy-5を存在させて、Cy-5によって標識された第二のターゲットDNAを生成して、第一のターゲットDNAと第二のターゲットDNAを混合して得た混合液を、特異的結合物質である多種のcDNAプローブが滴下されたスライドガラス板23の表面上に静かに載せて、ハイブリダイズさせて、DNAマイクロアレイ22生成した場合につき、説明を加えたが、本発明は、このようにして生成されたDNAマイクロアレイ22に限定されるものではなく、ホルモン類、腫瘍マーカー、酵素、抗体、抗原、アプザイム、その他のタンパク質、核酸、cDNA、DNA、RNAなど、生体由来の物質と特異的に結合可能で、かつ、塩基配列や塩基の長さ、組成などが既知の特異的結合物質をスライドガラス板23やメンブレンフィルタの表面上に滴下して、多数の独立したスポット24を形成し、次いで、ホルモン類、腫瘍マーカー、酵素、抗体、抗原、アプザイム、その他のタンパク質、核酸、cDNA、DNA、mRNAなど、抽出、単離などによって、生体から採取され、あるいは、さらに、化学的処理、化学修飾などの処理が施された生体由来の物質であって、蛍光色素によって標識された物質と、塩基配列や塩基の長さ、組成などが既知の特異的結合物質とをハイブリダイズさせて得たマイクロアレイに広く適用することができる。

【0205】

さらに、前記実施態様においては、多種のcDNAプローブを含む試料液に、蛍光色素Fluor-Xを混合し、また、第一のターゲットDNAをCy-3によって標識し、第二のターゲットDNAをCy-5によって標識しているが、多種のcDNAプローブを含む試料液に混合されている蛍光色素と、第一のターゲットDNAを標識している蛍光色素と、第二のターゲットDNAを標識している蛍光色素とが、それぞれ、異なる波長のレーザ光4によって励起される性質を有していればよく、多種のcDNAプローブを含む試料液に、蛍光色素Fluor-Xを混合し、第一のターゲットDNAをCy-3によって標識し、第二のターゲットDNAをCy-5によって標識することは必要ではなく、たとえば、多種のcDNAプローブを含む試料液に、640nmの波長のレーザ光4によって励起可能な蛍光色素を混合するとともに、第一のターゲットDNAを473nmの波長のレーザ光4によって励起可能な蛍光色素で標識し、第二のターゲットDNAを532nmの波長のレーザ光4によって励起可能な蛍光色素で標識することもできる。

【0206】

また、前記実施態様においては、多種のcDNAプローブを含み、蛍光色素Fluor-Xが混合された試料液を、スライドガラス板23上に、スポット状に滴下して、多数のスポット24を形成し、すべてのスポット24にレーザ光4を照射して、Fluor-Xを励起し、Fluor-Xから放出された蛍光を光電的に検出して、すべてのスポット24の画像データを含むテンプレートデータを生成しているが、DNAマイクロアレイ22に形成されたすべてのスポット24の画像データを含むテンプレートデータが生成されればよく、多種のcDNAプローブを含み、蛍光色素Fluor-Xが混合された試料液を、スライドガラス板23上に、スポット状に滴下して、多数のスポット24を形成し、すべてのスポット24にレーザ光4を照射して、Fluor-Xを励起し、Fluor-Xから放出された蛍光を光電的に検出して、すべてのスポット24の画像データを含むテンプレートデータを生成することは必ずしも必要でない。

【0207】

さらに、前記実施態様においては、多種の cDNA プローブを含み、Fluor-X が混合された試料液を、スライドガラス板 23 の表面上に、スポット状に滴下して、多数のスポット 24 を形成し、検体である RNA を生体細胞から抽出し、さらに、RNA から 3' 末端にポリ A を有する mRNA を抽出して、cDNA を合成する際に、標識物質である Cy-3 を存在させて、Cy-3 によって標識された第一のターゲット DNA を生成し、検体である RNA を生体細胞から抽出し、さらに、RNA から 3' 末端にポリ A を有する mRNA を抽出して、cDNA を合成する際に、標識物質である Cy-5 を存在させて、Cy-5 によって標識された第二のターゲット DNA を生成して、第一のターゲット DNA と第二のターゲット DNA を混合して得た混合液を、特異的結合物質である多種の cDNA プローブが滴下されたスライドガラス板 23 の表面上に静かに載せて、特異的結合物質にハイブリダイズさせて、DNA マイクロアレイ 22 を生成した後に、473 nm の波長のレーザ光 4 によって、DNA マイクロアレイ 22 上を走査して、Fluor-X を励起し、Fluor-X から放出された蛍光を光電的に検出して、すべてのスポット 24 の画像データを含むテンプレートデータを生成し、532 nm の波長のレーザ光 4 を用いて、第一のターゲット DNA を標識している Cy-3 の蛍光画像データを生成して、テンプレートデータに基づいて、Cy-3 の蛍光画像データ中に、定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行するとともに、640 nm の波長のレーザ光 4 を用いて、第二のターゲット DNA を標識している Cy-5 の蛍光画像データを生成して、テンプレートデータに基づいて、Cy-5 の蛍光画像データ中に、定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行することによって、スポッターに滴下誤差の影響を最小限に抑制して、定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行しているが、532 nm の波長のレーザ光 4 を用いて、第一のターゲット DNA を標識している Cy-3 の蛍光画像データを生成するとともに、640 nm の波長のレーザ光 4 を用いて、第二のターゲット DNA を標識している Cy-5 の蛍光画像データを生成し、その後に、473 nm の波長のレーザ光 4 によって、DNA マイクロアレイ 22 上を走査して、Fluor-X を励起し、Fluor-X から放出された蛍光を光電的に検出して、すべてのスポット 24 の画像データを含むテンプレートデー

タを生成し、テンプレートデータに基づいて、Cy-3の蛍光画像データ中に、定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行するとともに、Cy-5の蛍光画像データ中に、定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行することによって、スポッターに滴下誤差の影響を最小限に抑制して、定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行するようにしてもよい。

【0208】

さらに、前記実施態様においては、多種のcDNAプローブを含み、Fluor-Xが混合された試料液を、スライドガラス板23の表面上に、スポット状に滴下して、多数のスポット24を形成し、すべてのスポット24にレーザ光4を照射して、Fluor-Xを励起し、Fluor-Xから放出された蛍光を光電的に検出して、すべてのスポット24の画像データを含むテンプレートデータを生成しているが、Fluor-Xを試料液に混合する代わりに、スライドガラス板23の表面上に、スポット24を高密度で形成するために、試料液を高粘度化させるポリマーとして、ターゲットDNAを標識している蛍光色素とは異なる波長のレーザ光4によって励起可能な蛍光色素を含むポリマーを用い、特異的結合物質をポリマーに混合して、滴下し、多数のスポット24を形成し、ポリマーに含まれた蛍光色素を励起可能な波長のレーザ光4によって、すべてのスポット24を走査して、励起し、蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、すべてのスポット24の画像データを含むテンプレートデータを生成することもできる。この場合、ポリマーに含まれた蛍光色素を励起可能な波長のレーザ光4によって、すべてのスポット24を走査して、励起し、蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、すべてのスポット24の画像データを含むテンプレートデータを生成した後に、532nmの波長のレーザ光4を用いて、第一のターゲットDNAを標識しているCy-3の蛍光画像データを生成するとともに、640nmの波長のレーザ光4を用いて、第二のターゲットDNAを標識しているCy-5の蛍光画像データを生成し、テンプレートデータに基づいて、Cy-3の蛍光画像データ中に、定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行するとともに、Cy-5の蛍光画像データ中に、定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行するようにしてもよいし、532nmの波長のレーザ光4を用いて、第一

のターゲットDNAを標識しているCy-3の蛍光画像データを生成するとともに、640nmの波長のレーザ光4を用いて、第二のターゲットDNAを標識しているCy-5の蛍光画像データを生成し、その後に、ポリマーに含まれた蛍光色素を励起可能な波長のレーザ光4によって、すべてのスポット24を走査して、励起し、蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、すべてのスポット24の画像データを含むテンプレートデータを生成し、テンプレートデータに基づいて、Cy-3の蛍光画像データ中に、定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行するとともに、Cy-5の蛍光画像データ中に、定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行するようにしてもよい。

【0209】

また、前記実施態様においては、多種のcDNAプローブを含み、Fluor-Xが混合された試料液を、スライドガラス板23の表面上に、スポット状に滴下して、多数のスポット24を形成し、すべてのスポット24にレーザ光4を照射して、Fluor-Xを励起し、Fluor-Xから放出された蛍光を光電的に検出して、すべてのスポット24の画像データを含むテンプレートデータを生成しているが、試料液には蛍光色素を混合せずに、フィルタユニットモータ52により、フィルタユニット27を蛍光25の光路外に移動させた状態で、第1のレーザ励起光源1、第2のレーザ励起光源2または第3のレーザ励起光源3を起動して、レーザ光4によって、DNAマイクロアレイ22上を走査して、スポット24により散乱されたレーザ光4を光電的に検出して、すべてのスポット24の画像データを含むテンプレートデータを生成することもできる。この場合、フィルタユニットモータ52により、フィルタユニット27を蛍光25の光路外に移動させた状態で、第1のレーザ励起光源1、第2のレーザ励起光源2または第3のレーザ励起光源3を起動して、レーザ光4によって、DNAマイクロアレイ22上を走査して、スポット24により散乱されたレーザ光4を光電的に検出して、すべてのスポット24の画像データを含むテンプレートデータを生成した後に、532nmの波長のレーザ光4を用いて、第一のターゲットDNAを標識しているCy-3の蛍光画像データを生成するとともに、640nmの波長のレーザ光4を用いて、第二のターゲットDNAを標識しているCy-5の蛍光画像デ

ータを生成し、テンプレートデータに基づいて、Cy-3の蛍光画像データ中に、定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行するとともに、Cy-5の蛍光画像データ中に、定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行するようにしてもよいし、532nmの波長のレーザ光4を用いて、第一のターゲットDNAを標識しているCy-3の蛍光画像データを生成するとともに、640nmの波長のレーザ光4を用いて、第二のターゲットDNAを標識しているCy-5の蛍光画像データを生成し、その後に、フィルタユニットモータ52により、フィルタユニット27を蛍光25の光路外に移動させた状態で、第1のレーザ励起光源1、第2のレーザ励起光源2または第3のレーザ励起光源3を起動して、レーザ光4によって、DNAマイクロアレイ22上を走査して、スポット24により散乱されたレーザ光4を光電的に検出して、すべてのスポット24の画像データを含むテンプレートデータを生成し、テンプレートデータに基づいて、Cy-3の蛍光画像データ中に、定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行するとともに、Cy-5の蛍光画像データ中に、定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行するようにしてもよい。

【0210】

さらに、前記実施態様においては、多種のcDNAプローブを含み、Fluor-Xが混合された試料液を、スライドガラス板23の表面上に、スポット状に滴下して、多数のスポット24を形成し、検体であるRNAを生体細胞から抽出し、さらに、RNAから3'末端にポリAを有するmRNAを抽出して、cDNAを合成する際に、標識物質であるCy-3を存在させて、Cy-3によって標識された第一のターゲットDNAを生成し、検体であるRNAを生体細胞から抽出し、さらに、RNAから3'末端にポリAを有するmRNAを抽出して、cDNAを合成する際に、標識物質であるCy-5を存在させて、Cy-5によって標識された第二のターゲットDNAを生成して、第一のターゲットDNAと第二のターゲットDNAを混合して得た混合液を、特異的結合物質である多種のcDNAプローブが滴下されたスライドガラス板23の表面上に静かに載せて、特異的結合物質にハイブリダイズさせて、DNAマイクロアレイ22を生成した後に、473nmの波長のレーザ光4によって、DNAマイクロアレイ22上を走査

して、Fluor-Xを励起し、Fluor-Xから放出された蛍光を光電的に検出して、すべてのスポット24の画像データを含むテンプレートデータを生成しているが、多種のcDNAプローブを含み、Fluor-Xが混合された試料液を、スライドガラス板23の表面上に、スポット状に滴下して、多数のスポット24を形成した後に、473nmの波長のレーザ光4によって、多数のスポット24を走査して、Fluor-Xを励起し、Fluor-Xから放出された蛍光を光電的に検出して、すべてのスポット24の画像データを含むテンプレートデータを生成し、その後に、検体であるRNAを生体細胞から抽出し、さらに、RNAから3'末端にポリAを有するmRNAを抽出して、cDNAを合成する際に、標識物質であるCy-3を存在させて、Cy-3によって標識された第一のターゲットDNAを生成し、検体であるRNAを生体細胞から抽出し、さらに、RNAから3'末端にポリAを有するmRNAを抽出して、cDNAを合成する際に、標識物質であるCy-5を存在させて、Cy-5によって標識された第二のターゲットDNAを生成して、第一のターゲットDNAと第二のターゲットDNAを混合して得た混合液を、特異的結合物質である多種のcDNAプローブが滴下されたスライドガラス板23の表面上に静かに載せて、特異的結合物質にハイブリダイズさせ、第一のターゲットDNAを標識しているCy-3の蛍光画像データを生成し、第二のターゲットDNAを標識しているCy-5の蛍光画像データを生成するようにしてもよい。

【0211】

また、前記実施態様においては、多種のcDNAプローブを含み、Fluor-Xが混合された試料液を、スライドガラス板23の表面上に、スポット状に滴下して、多数のスポット24を形成し、検体であるRNAを生体細胞から抽出し、さらに、RNAから3'末端にポリAを有するmRNAを抽出して、cDNAを合成する際に、標識物質であるCy-3を存在させて、Cy-3によって標識された第一のターゲットDNAを生成し、検体であるRNAを生体細胞から抽出し、さらに、RNAから3'末端にポリAを有するmRNAを抽出して、cDNAを合成する際に、標識物質であるCy-5を存在させて、Cy-5によって標識された第二のターゲットDNAを生成して、第一のターゲットDNAと第二の

ターゲットDNAを混合して得た混合液を、特異的結合物質である多種のcDNAプローブが滴下されたスライドガラス板23の表面上に静かに載せて、特異的結合物質にハイブリダイズさせて、DNAマイクロレイ22を生成し、473nmの波長のレーザ光4を用いて、テンプレートデータを生成するとともに、532nmの波長のレーザ光4を用いて、第一のターゲットDNAを標識しているCy-3の蛍光画像データを生成し、640nmの波長のレーザ光4を用いて、第二のターゲットDNAを標識しているCy-5の蛍光画像データを生成しているが、Fluor-Xが混合された液を、あるスライドガラス板23の表面に、スポッターを用いて、スポット状に滴下して、多数のスポット24を形成し、473nmの波長のレーザ光4によって、すべてのスポット24を走査して、Fluor-Xを励起し、Fluor-Xから放出された蛍光を光電的に検出して、テンプレートデータを生成し、別のスライドガラス板23の表面上に、多種のcDNAプローブを含む試料液を、同じスポッターを用いて、スライドガラス板23の表面上に、スポット状に滴下して、多数のスポット24を形成し、検体であるRNAを生体細胞から抽出し、さらに、RNAから3'末端にポリAを有するmRNAを抽出して、cDNAを合成する際に、標識物質であるCy-3を存在させて、Cy-3によって標識された第一のターゲットDNAを生成し、検体であるRNAを生体細胞から抽出し、さらに、RNAから3'末端にポリAを有するmRNAを抽出して、cDNAを合成する際に、標識物質であるCy-5を存在させて、Cy-5によって標識された第二のターゲットDNAを生成して、第一のターゲットDNAと第二のターゲットDNAを混合して得た混合液を、特異的結合物質である多種のcDNAプローブが滴下されたスライドガラス板23の表面上に静かに載せて、特異的結合物質にハイブリダイズさせて、DNAマイクロレイ22を生成し、532nmの波長のレーザ光4を用いて、第一のターゲットDNAを標識しているCy-3の蛍光画像データを生成して、テンプレートデータに基づいて、Cy-3の蛍光画像データ中に、定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行するとともに、640nmの波長のレーザ光4を用いて、第二のターゲットDNAを標識しているCy-5の蛍光画像データを生成して、テンプレートデータに基づいて、Cy-5の蛍光画像データ中に、定量すべき関

心領域を確定して、定量解析を実行することによって、スポッターに滴下誤差の影響を最小限に抑制して、定量すべき関心領域を確定して、定量解析を実行するようにしてもよい。

【0212】

また、前記実施態様においては、共焦点切り換え部材31には、3つの径の異なるピンホール32a、32b、32cが形成され、蛍光色素によって選択的に標識された試料の数多くのスポットが、スライドガラス板上に形成されているマイクロアレイを、レーザ光4によって走査して、蛍光色素を励起し、蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、生化学解析用のデータを生成するときには、ピンホール32aが、輝尽性蛍光体層を露光して得た放射性標識物質の位置情報が記録された蓄積性蛍光体シートの輝尽性蛍光体層を、レーザ光4によって走査して、輝尽性蛍光体を励起し、輝尽性蛍光体から放出された輝尽光を光電的に検出して、生化学解析用のデータを生成するときには、ピンホール32bが、転写支持体上で、電気泳動され、蛍光色素によって選択的に標識された試料を含んだ転写支持体を担体とする蛍光サンプルを、レーザ光4によって走査して、蛍光色素を励起し、蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、生化学解析用のデータを生成するときには、ピンホール32cが、それぞれ、用いられているが、共焦点切り換え部材31に、ピンホール32a、32bのみを形成し、蛍光色素によって選択的に標識された試料の数多くのスポットが、スライドガラス板上に形成されているマイクロアレイを、レーザ光4によって走査して、蛍光色素を励起し、蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、生化学解析用のデータを生成するときには、ピンホール32aを介して、蛍光25を受光し、輝尽性蛍光体層から放出された輝尽光25を光電的に検出して、生化学解析用のデータを生成するときには、ピンホール32bを介して、輝尽光を受光し、転写支持体から放出された蛍光25を光電的に検出して、生化学解析用のデータを生成するときには、共焦点切り換え部材31を、蛍光25の光路から退避させ、フォトマルチプライア33の受光光量が増大するように構成することもできるし、また、共焦点切り換え部材31に、ピンホール32aのみを形成し、蛍光色素によって選択的に標識された試料の数多くのスポットが、スライドガラス板上に形成

されているマイクロアレイを、レーザ光4によって走査して、蛍光色素を励起し、蛍光色素から放出された蛍光を光電的に検出して、生化学解析用のデータを生成するときのみ、ピンホール32aを介して、蛍光25を受光し、輝尽性蛍光体層から放出された輝尽光25を光電的に検出して、生化学解析用のデータを生成するときおよび転写支持体から放出された蛍光25を光電的に検出して、生化学解析用のデータを生成するときには、共焦点切り換え部材31を、蛍光25の光路から退避させ、フォトマルチプライア33の受光光量が増大するように構成することもできる。

【0213】

さらに、前記実施態様においては、画像読み取り装置は、第1のレーザ励起光源1、第2のレーザ励起光源2および第3のレーザ励起光源3を備えているが、試料液に混合した蛍光色素および標識物質として用いた蛍光色素を効率的に励起することができ、すべてのスポット24および標識物質の蛍光が読み取り可能に構成されていればよく、3つのレーザ励起光源を備えていることは必ずしも必要ない。

【0214】

また、前記実施態様においては、第1のレーザ励起光源1として、640nmの波長のレーザ光4を発する半導体レーザ光源を用いているが、640nmの波長のレーザ光4を発する半導体レーザ光源に代えて、633nmの波長を有するレーザ光4を発するHe-Neレーザ光源あるいは635nmのレーザ光4を発する半導体レーザ光源を用いてもよい。

【0215】

さらに、前記実施態様においては、第2のレーザ励起光源2として、532nmのレーザ光を発するレーザ光源を用い、第3のレーザ励起光源3として、473nmのレーザ光を発するレーザ光源を用いているが、励起する蛍光物質の種類に応じて、第2のレーザ励起光源2として、530ないし540nmのレーザ光を発するレーザ光源を、第3のレーザ励起光源3として、470ないし480nmのレーザ光を発するレーザ光源を、それぞれ、用いることもできる。

【0216】

また、前記実施態様においては、サンプルステージ20を、主走査用モータ43によって、図4において、矢印Xで示される主走査方向に高速で往復動させつつ、副走査用モータ47により、矢印Yで示される副走査方向に移動させることによって、レーザ光4によって、DNAマイクロアレイ22の全面を走査しているが、サンプルステージ20を静止状態に維持し、光学ヘッド15を、図1において、矢印Xで示される主走査方向および矢印Yで示される副走査方向に移動させるようにしてもよく、さらには、光学ヘッド15を、図1において、矢印Xで示される主走査方向または矢印Yで示される副走査方向に移動させ、サンプルステージ20を、図1において、矢印Yで示される副走査方向または矢印Xで示される主走査方向に移動させて、レーザ光4により、DNAマイクロアレイ22の全面を走査するようにしてもよい。

【0217】

さらに、前記実施態様においては、穴17が形成された穴開きミラー18を用いているが、穴17に代えて、レーザ光4を透過可能なコーティングを施すこともできる。

【0218】

また、前記実施態様においては、光検出器として、フォトマルチプライア33を用いて、DNAマイクロアレイ22に含まれた蛍光色素から発せられた蛍光を光電的に検出しているが、本発明において用いられる光検出器としては、蛍光輝度光を光電的に検出可能であればよく、フォトマルチプライア33に限らず、ラインCCDや二次元CCDなどの他の光検出器を用いることもできる。

【0219】

さらに、前記実施態様においては、画像をCRT63の画面上に表示しているが、画像を表示する表示手段は、CRT63に限定されるものではなく、液晶ディスプレイパネル、有機ELディスプレイパネルなどのフラットディスプレイパネル、その他の表示手段を用いることもできる。

【0220】

【発明の効果】

本発明によれば、所望のように、定量すべき関心領域を確定することができ、

精度よく、定量解析を実行することのできるマイクロアレイ画像検出システム用の画像解析方法および装置を提供することが可能になる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

図 1 は、本発明の好ましい実施態様にかかる画像解析システムを構成する画像読み取り装置の略斜視図である。

【図 2】

図 2 は、本発明の好ましい実施態様にかかる画像解析システムによって解析される蛍光画像を担持した DNA マイクロアレイの略斜視図である。

【図 3】

図 3 は、共焦点切り換え部材の略正面図である。

【図 4】

図 4 は、サンプルステージ 20 の走査機構のうち、主走査機構の詳細を示す略斜視図である。

【図 5】

図 5 は、本発明の好ましい実施態様にかかる画像解析システムを構成する図 1 に示された画像読み取り装置の制御系、入力系および駆動系を示すブロックダイアグラムである。

【図 6】

図 6 は、本発明の好ましい実施態様にかかる画像解析システムを構成する画像解析装置のブロックダイアグラムである。

【図 7】

図 7 は、本発明の好ましい実施態様にかかる画像解析システムを構成する画像解析装置のデータ処理手段のブロックダイアグラムである。

【図 8】

図 8 は、本発明の好ましい実施態様にかかる画像解析システムを構成する画像解析装置のデータ処理手段に備えられた定量解析実行手段のブロックダイアグラムである。

【符号の説明】

- 1 第1のレーザ励起光源
- 2 第2のレーザ励起光源
- 3 第3のレーザ励起光源
- 4 レーザ光
- 5 コリメータレンズ
- 6 ミラー
- 7 第1のダイクロイックミラー
- 8 第2のダイクロイックミラー
- 9 コリメータレンズ
- 10 コリメータレンズ
- 15 光学ヘッド
- 16 ミラー
- 17 穴
- 18 穴明きミラー
- 19 レンズ
- 20 サンプルステージ
- 21 サンプルキャリア
- 22 DNAマイクロアレイ
- 23 スライドガラス板
- 24 スポット
- 25 蛍光または輝光
- 27 フィルタユニット
- 28 a、28 b、28 c、28 d フィルタ
- 29 ミラー
- 30 レンズ
- 31 共焦点切り換え部材
- 32 a、32 b、32 c ピンホール
- 33 フォトマルチプライア
- 34 A/D変換器

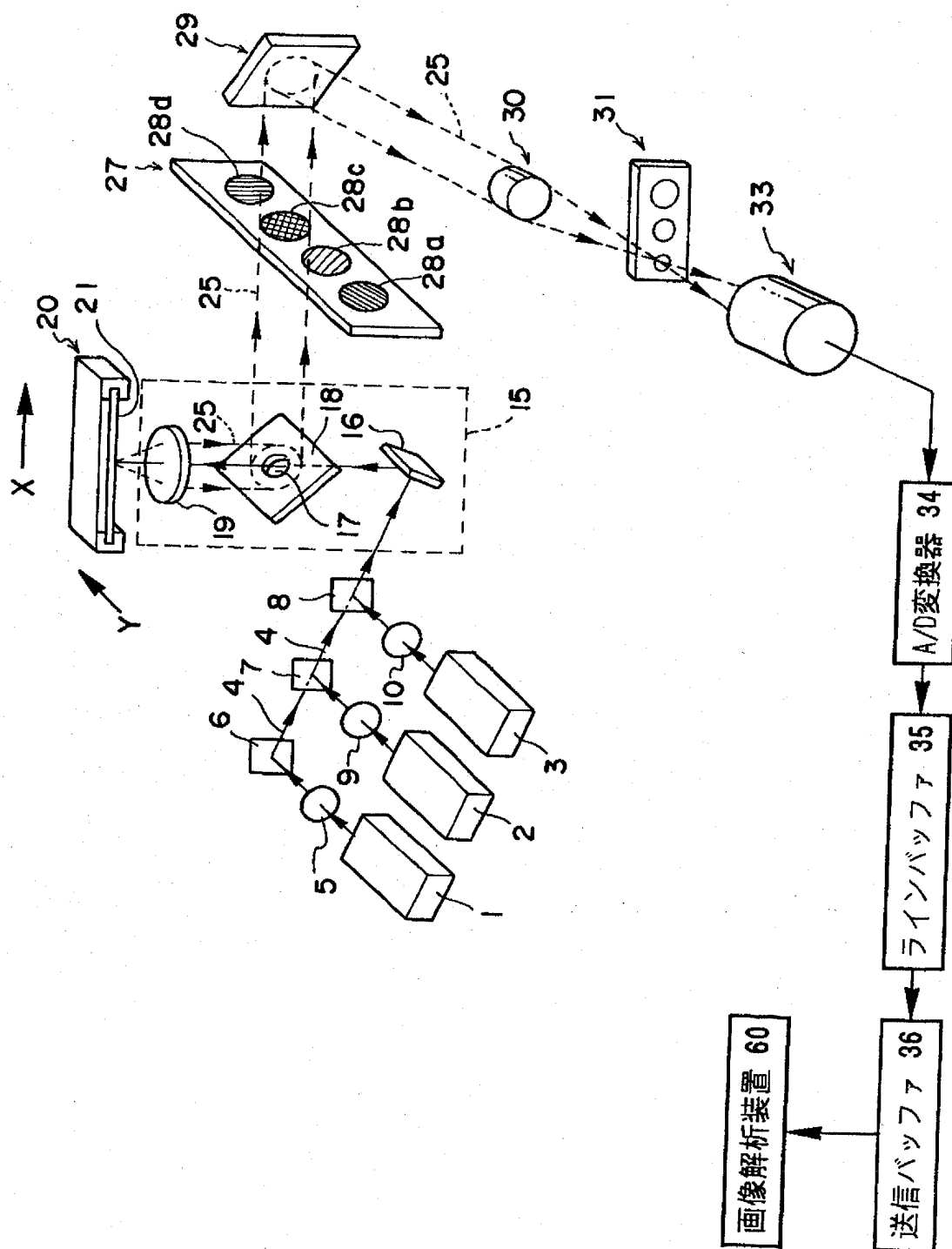
- 35 ラインバッファ
- 36 送信バッファ
- 40 可動基板
- 41 一对のガイドレール
- 42 スライド部材
- 43 主走査用モータ
- 43a 主走査用モータの出力軸
- 44 プーリ
- 45 タイミングベルト
- 46 ロータリーエンコーダ
- 47 副走査用モータ
- 50 コントロールユニット
- 51 キーボード
- 52 フィルタユニットモータ
- 53 切り換え部材モータ
- 55 画像読み取り装置
- 60 画像解析装置
- 61 データ処理手段
- 62 画像データ記憶手段
- 63 CRT
- 64 受信バッファ
- 65 画像データ一時記憶部
- 66 データ処理部
- 67 一時メモリ
- 70 図形データ記憶部
- 72 図形データ設定部
- 74 ウインドメモリ
- 76 画像表示部
- 78 定量解析実行手段

- 80 図形データ表示手段
- 82 画像表示指示手段
- 84 定量解析指示手段
- 90 テンプレート生成部
- 92 テンプレートメモリ
- 94 関心領域設定部
- 96 定量解析部
- 98 データメモリ
- 100 演算実行部

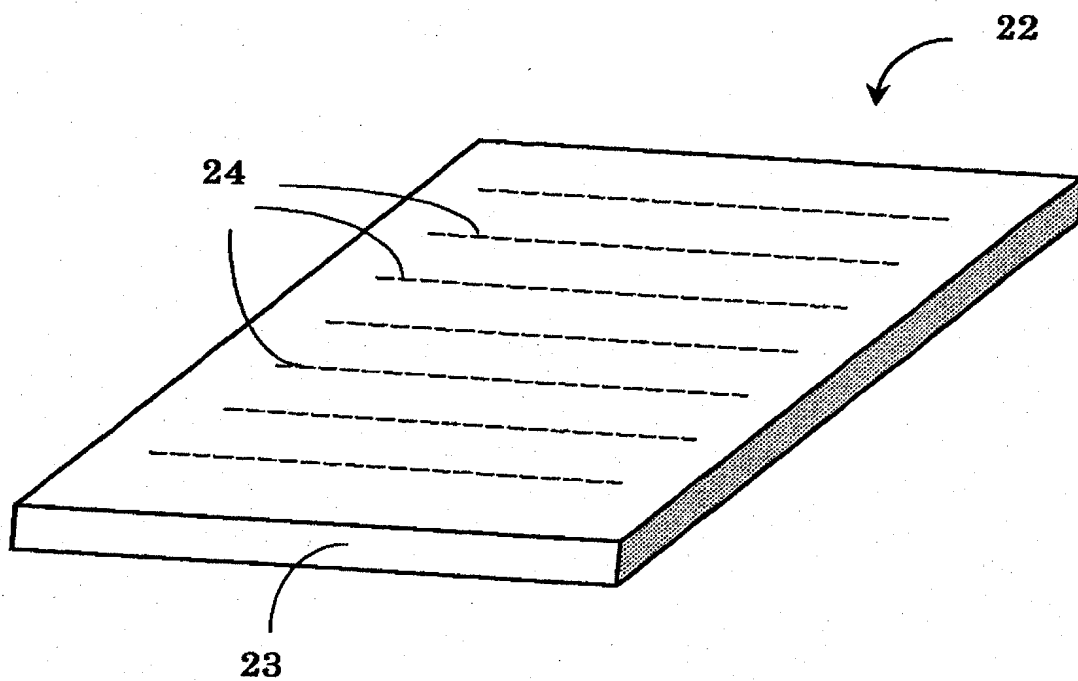
【書類名】

図面

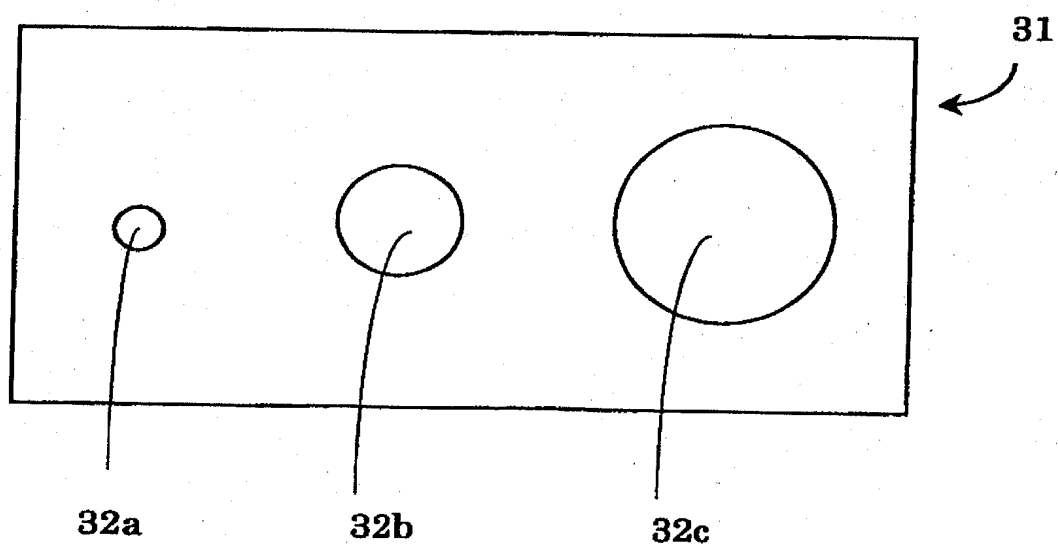
【図1】



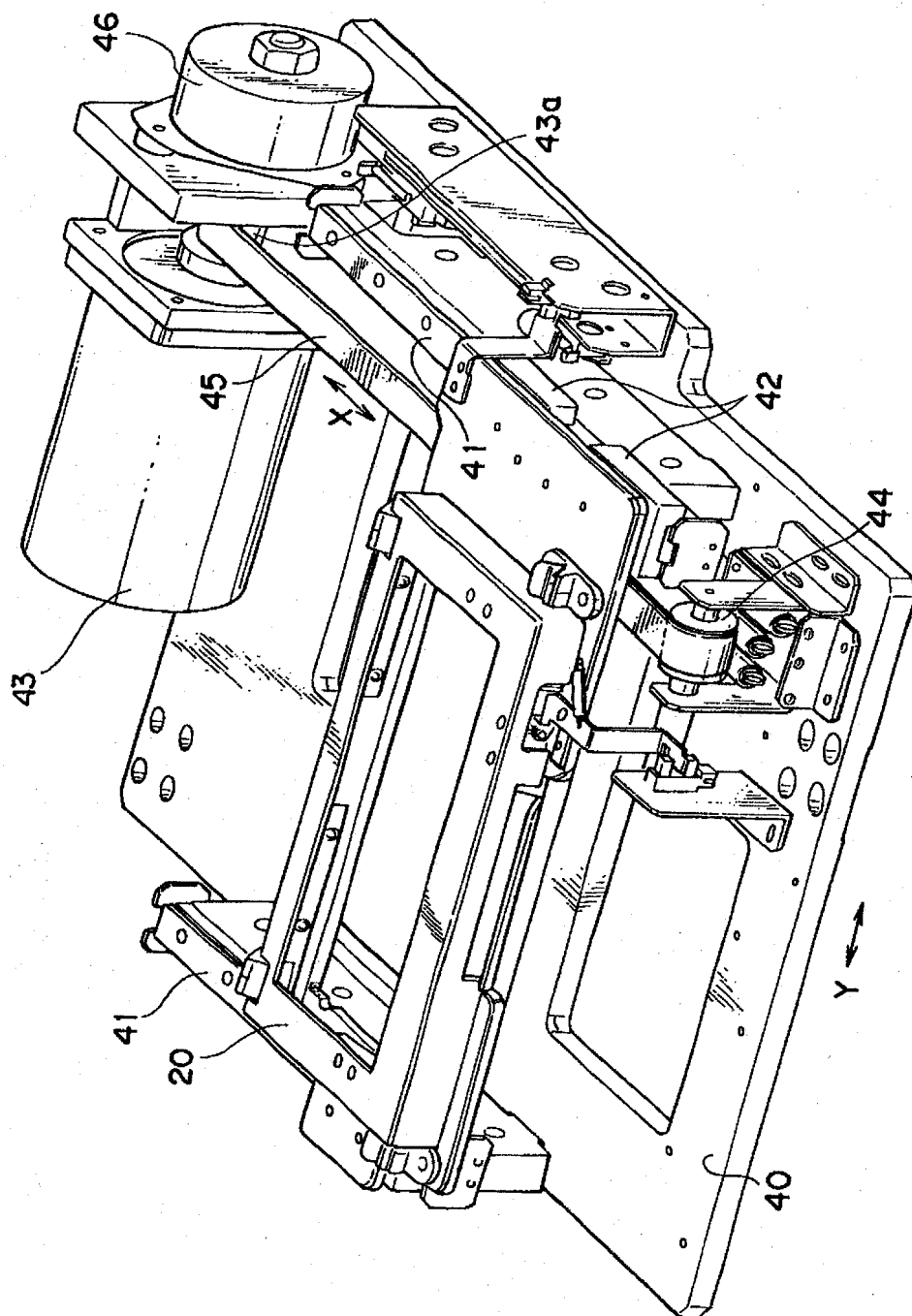
【図2】



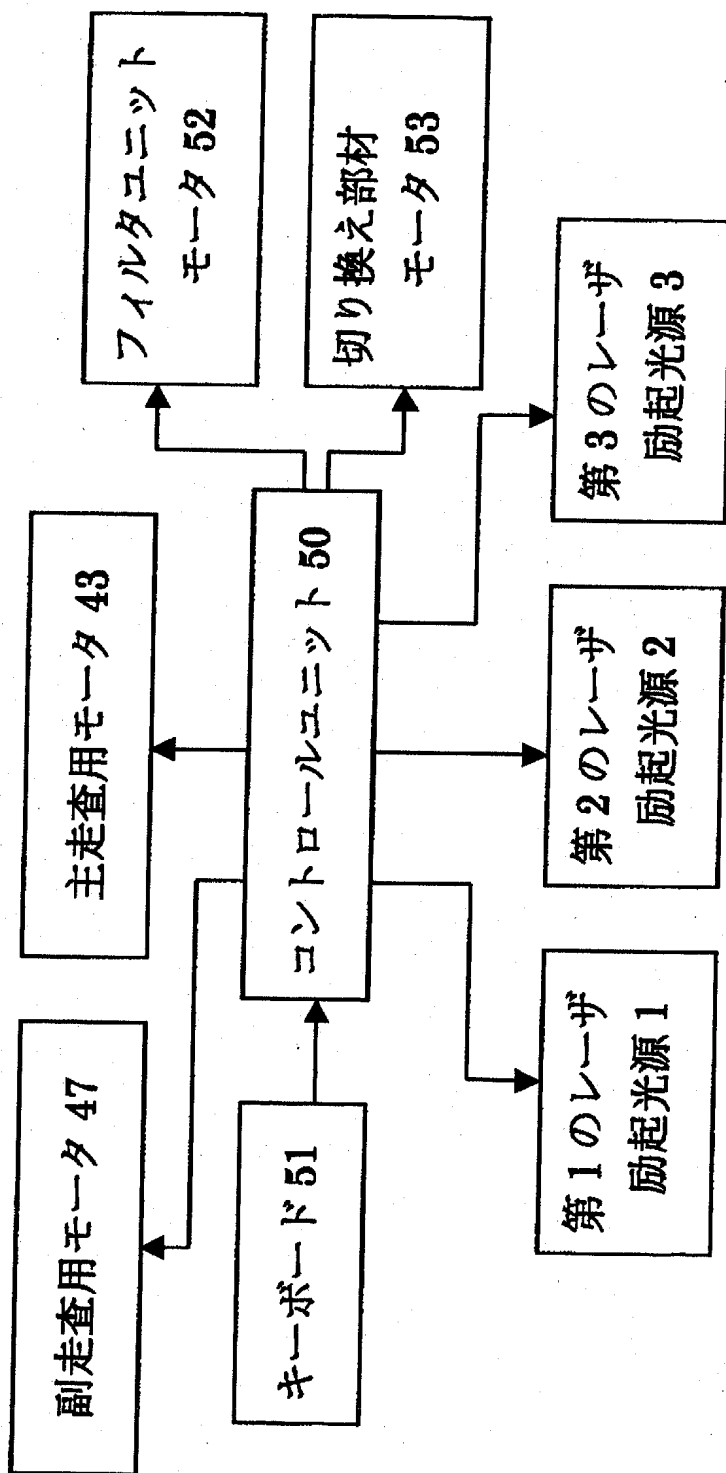
【図3】



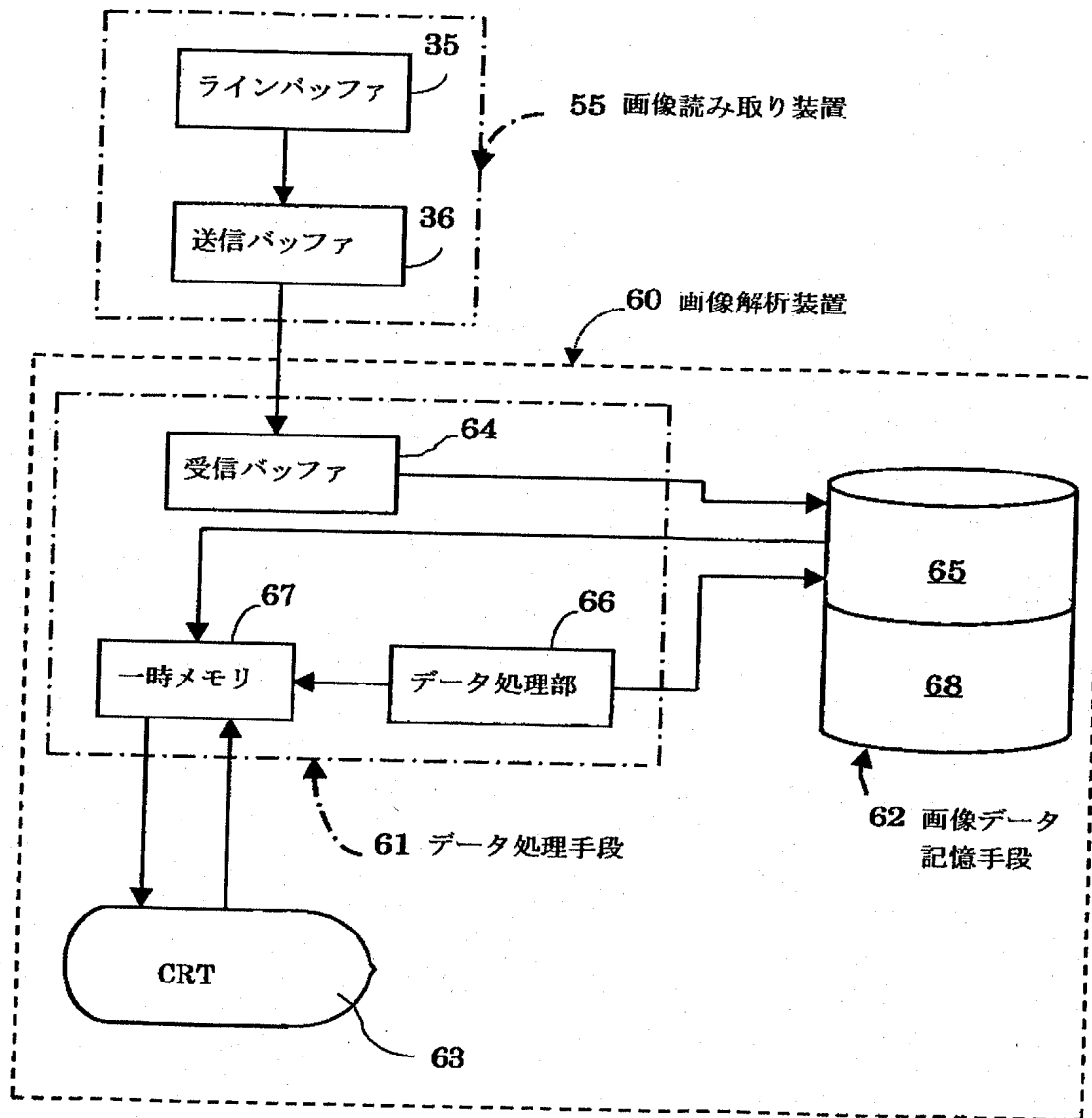
【図4】



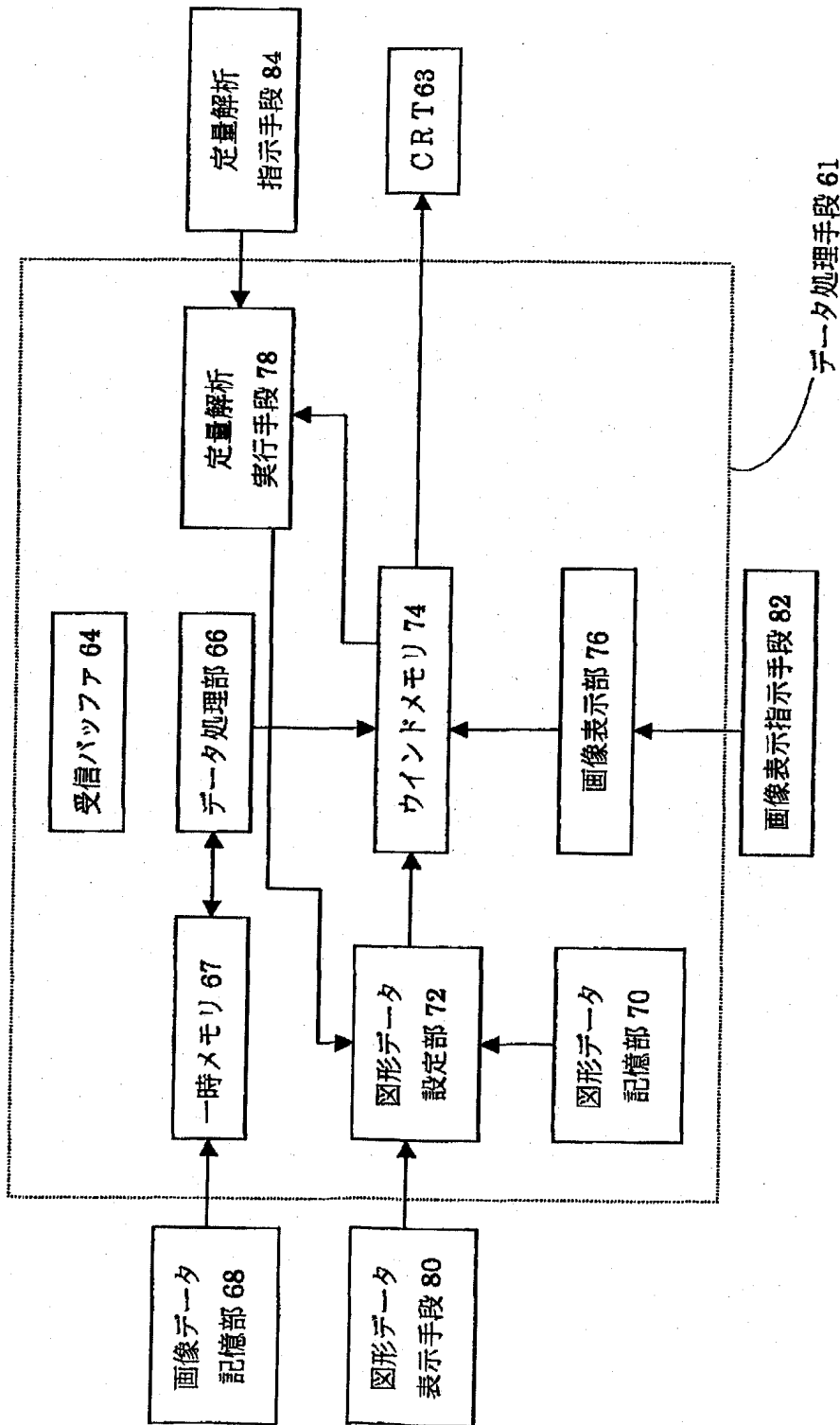
【図 5】



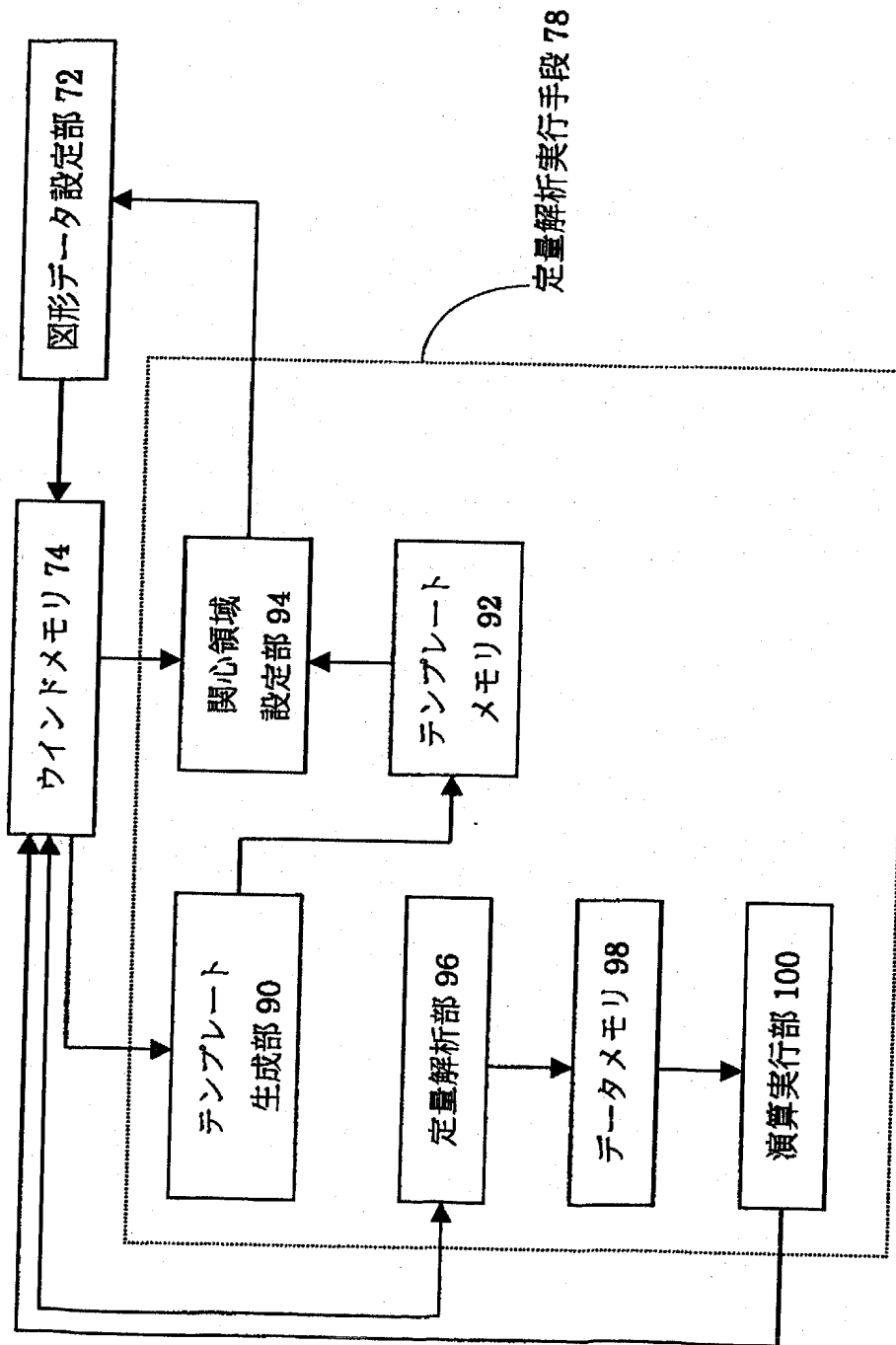
【図 6】



【図7】



【図 8】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 所望のように、定量すべき関心領域を確定することができ、精度よく、定量解析を実行することのできるマイクロアレイ画像検出システム用の画像解析方法を提供する。

【解決手段】 特異的結合物質を、スライドガラス板 23 上に、スポット状に滴下して、複数のスポット 24 を形成し、形成されたすべてのスポットを光電的に検出して、テンプレートデータを生成し、生成されたテンプレートデータに基づいて、定量すべき関心領域を確定するテンプレートを生成し、テンプレートに基づいて、定量解析を実行することを特徴とする画像解析方法。

【選択図】 図 8

特2000-379213

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000005201]

1. 変更年月日

1990年 8月14日

[変更理由]

新規登録

住 所

神奈川県南足柄市中沼210番地

氏 名

富士写真フイルム株式会社